



**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Veterinária**

**HIPERTENSÃO PULMONAR: ESTUDO DE MEDIDAS
ECOGRÁFICAS CARDÍACAS NUMA AMOSTRA DE 39 CÃES DA
RAÇA YORKSHIRE TERRIER**

SÓNIA RAFAELA BENTO DUARTE

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Maria Constança Matias Ferreira

Pomba

Dr. Pedro Manuel de Pina Bragança

Parreira

ORIENTADOR

Dr. Pedro Manuel de Pina
Bragança Parreira

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Manuela
Grave Rodeia Espada Niza

2017

Lisboa



**Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina Veterinária**

**HIPERTENSÃO PULMONAR: ESTUDO DE MEDIDAS
ECOGRÁFICAS CARDÍACAS NUMA AMOSTRA DE 39 CÃES DA
RAÇA YORKSHIRE TERRIER**

SÓNIA RAFAELA BENTO DUARTE

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
VETERINÁRIA**

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

Doutora Maria Constança Matias

Ferreira Pomba

Dr. Pedro Manuel de Pina Bragança

Parreira

ORIENTADOR

Dr. Pedro Manuel de Pina
Bragança Parreira

CO-ORIENTADORA

Doutora Maria Manuela
Grave Rodeia Espada Niza

2017

Lisboa

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha família, namorado e amigos pelo vosso apoio incondicional.

Ao meu Pai, por me tratar como uma princesa e apoiar todos os meus passos, em qualquer altura, por mais difícil que fosse, para garantir que eu era feliz. À minha Mãe, por todos os sacrifícios e momentos difíceis que passou para o meu bem, por ser um exemplo de mulher com o qual eu cresci como referência e que faz de mim hoje uma mulher melhor.

À Rute, por andar consistentemente atrás de mim e nunca me deixar esquecer o meu sonho.

Ao Rui, por tornar os meus dias mais relaxados e perceber um pouco da pressão que eu passei. Às minhas sobrinhas, porque convosco há surpresas e brincadeiras em todo o lado.

Um especial obrigado aos meus gatos: Duquesa, Garfield, Tarzan, Sheeba e Fifinho; e aos meus gatinhos: PS1, PS3, PS4 e Kya.

Ivo Santos, obrigada por seres quem és. Foste a maior mudança na minha vida.

Ao meu grupo de amigos (eles sabem quem são), muito obrigado pelos bons momentos que passámos e por me ajudarem a ultrapassar outros menos bons com a vossa boa disposição e loucura (no bom sentido). A minha experiência na faculdade não teria sido a mesma sem vocês.

Também gostaria de agradecer à clínica Azevet e toda a sua equipa, que me acolheu de braços abertos durante o período de estágio e nas consequentes visitas realizadas no decurso da dissertação de tese. Foi uma etapa da minha vida inesquecível e preciosa, que me ajudou a desenvolver e fundamentar os meus conhecimentos de medicina veterinária e a ganhar experiência com animais de companhia e os seus proprietários, assim como fez crescer a minha sede por conhecimento e melhorou a minha percepção de mim própria e do mundo.

O meu obrigado ao meu orientador, o Dr. Pedro Parreira, por me aceitar como orientanda e dispensar algum do seu tempo livre para me introduzir ao mundo da ecografia e responder pacientemente às minhas questões nas áreas de cardiologia e pneumologia.

À minha co-orientadora, a Dra. Maria Manuela Rodeia Niza, agradeço por ter assentido ao meu estágio na sua clínica e iniciado o meu caminho pelo mundo da clínica de animais de companhia no meu 5º ano de faculdade, com as suas aulas práticas de CAC I e II, que obrigaram os alunos a pensar criticamente, em vez de debitar uma lista de todos os possíveis diagnósticos de cada sinal clínico.

Agradeço também aos médicos e auxiliares presentes durante o meu percurso, a Dra. Ivana Coimbra, a Dra. Sílvia Spínola, o Dr. Miguel Pereira, a sra Paula Pereira e a sra Rita Ferrete,

por me ajudarem na minha formação clínica e me ensinarem a lidar com todos os aspectos da prática clínica, incluindo o emocional.

Obrigado ao professor Telmo Nunes por me guiar na análise estatística do meu estudo.

Agradeço também às seguintes clínicas que me transmitiram os dados clínicos dos animais do estudo: Clínica Veterinária de Berna, Clínica Veterinária da Estação, Clínica Veterinária do Montijo, Cantinho da Paródia, Dr. Marques Vieira, Dra. Elsa Pereira, Hospital Veterinário Escolar da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Hospital Veterinário da Arrábida, Hospital Veterinário da Bicuda, Hospital Veterinário de Lisboa, Hospital Veterinário do Seixal, Hospital Veterinário Sul do Tejo, Patas e Penas, Refúgio da Bicharada, SOSVet, Vet24, Vetlários, Vetoeiras, Vet R'in Area e Vetvisão.

Hipertensão Pulmonar: Estudo de medidas ecográficas cardíacas numa amostra de 39 cães da raça Yorkshire terrier

Resumo

Nos animais de companhia, a hipertensão pulmonar (HP) é uma afeção emergente, cuja deteção tem vindo a aumentar nos últimos anos, devido ao aumento do uso de ecografia cardíaca como exame complementar de diagnóstico. Actualmente, a análise da velocidade do fluxo de regurgitação da válvula tricúspide é o método standardizado.

Neste estudo, 39 cães da raça Yorkshire terrier, onde ainda não está descrita a doença, foram submetidos a uma ecografia cardíaca e divididos em grupo de teste e grupo de controlo, de acordo com a presença ou não de HP. As medidas ecográficas obtidas foram utilizadas para comparação.

Verificou-se diferenças significativas entre os grupos no tempo de aceleração (TA) e no rácio de tempo de aceleração sobre o tempo de ejeção (TA:TE) do fluxo da válvula pulmonar. Estas medidas foram submetidas a duas análises estatísticas: a ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a árvore de decisão *Fast and Frugal*, sendo que ambas obtiveram resultados promissores.

Nas conclusões deste estudo, chegou-se à compreensão de que a hipertensão pulmonar carece de um maior estudo em cães raças pequenas como o Yorkshire terrier e a inclusão de TA e TA:TE no diagnóstico pode melhorar a deteção de HP, com maior relevância para o seu uso numa árvore *Fast and Frugal*.

Palavras-chave: hipertensão pulmonar, *Fast and Frugal*, regurgitação da tricúspide, ROC, tempo de aceleração, tempo de ejeção, Yorkshire terrier

Pulmonary Hypertension: A study regarding cardiac ultrasonographic measures in a sample of 39 Yorkshire terrier dogs

Abstract

In small animals, pulmonary hypertension (PH) is an emerging disease, whose detection has risen in later years, due to the increase of cardiac ultrasound exams being performed has a diagnostic complimentary exam. Nowadays, the analysis of the velocity of the tricuspid regurgitation flow is the standard method.

In this study, 39 dogs of the Yorkshire terrier breed, which hasn't been described regarding this disease, were submitted to a cardiac ultrasound and divided into experimental group and control group, accordingly confirmed presence of PH or not. The ultrasonographic measures obtained were used for comparison.

Significant differences were identified between groups concerning acceleration time (AT) and acceleration time to ejection time ratio (AT:ET) of the pulmonary valve flow. These measures were submitted to two statistical analyses: ROC (Receiver Operating Characteristic) and Fast and Frugal decision tree, in which both have promising results.

In conclusion, it was clear that pulmonary hypertension lacks more thorough studies in small breeds like the Yorkshire terrier and the inclusion of AT and AT:ET in diagnosis may improve PH detection, with greater focus on its use with Fast and Frugal tree.

Keywords: pulmonary hypertension, Fast and Frugal, tricuspid regurgitation, ROC, acceleration time, ejection time, Yorkshire terrier

Índice

Descrição das actividades realizadas durante o estágio.....	1
Anatomofisiologia do Sistema Respiratório.....	2
Difusão.....	4
Ventilação.....	4
Perfusão.....	5
Regulação do tónus vascular.....	7
Estímulos mecânicos.....	8
Estímulos humorais.....	8
Estímulos neurais.....	9
Hipóxia.....	9
Mediadores.....	10
Óxido nítrico.....	10
Metabolitos do ácido araquidónico.....	11
Endotelina.....	11
Leucotrienos.....	12
Péptido intestinal vasoactivo.....	12
Outros vasodilatadores gasosos.....	12
Anatomofisiologia do Coração.....	12
Hipertensão pulmonar.....	16
Hipertensão pulmonar arterial.....	17
Hipertensão venosa.....	19
Hipertensão por afeções pulmonares e/ou hipóxia.....	22
Hipertensão por afeção tromboembólica.....	23
Hipertensão por outras causas.....	23
Diagnóstico.....	23
Exame físico.....	23
Exames complementares de diagnóstico.....	24
Exames sanguíneos.....	24
Radiografia.....	25
Ecocardiografia.....	25
Cateterização cardíaca e angiografia pulmonar.....	35
Electrocardiograma.....	35
Tratamento.....	35
Prostaglandina I ₂ e prostanóides.....	35

Antagonistas dos receptores de endotelina.....	36
Inibidores de fosfodiesterases	36
Yorkshire Terrier.....	37
Objectivos do desenho experimental	38
Materiais e métodos	38
Amostra	38
Ecocardiografia	39
Análise estatística.....	39
Resultados	39
Discussão	43
Morfologia do coração esquerdo e frequência cardíaca.....	44
Rácio AE:Ao	44
Perfil do fluxo da artéria pulmonar	44
Velocidade de regurgitação da válvula tricúspide.....	49
Dimensões do átrio direito	50
Conclusões finais	51
Bibliografia	53
Anexo 1	59
Anexo 2	60
Anexo 3	67

Índice de gráficos

Gráfico nº 2 - Curva de ROC de TA.....	46
Gráfico nº 1 - Curva de ROC de TA:TE.....	46
Gráfico nº 3 - Árvore de decisão Fast and Frugal com as variáveis TA e TA:TE.	47
Gráfico nº 4 - Árvore de decisão Fast and Frugal com as variáveis TA, TA:TE e AE:Ao.	48
Gráfico nº 5 - Caixa de bigodes de SIVd.....	67
Gráfico nº 6 - Caixa de bigodes de SIVs.	67
Gráfico nº 7 - Caixa de bigodes de DIVEd.....	67
Gráfico nº 8 - Caixa de bigodes de DIVEs.	67
Gráfico nº 9 - Caixa de bigodes de PPVEd.	67
Gráfico nº 10 - Caixa de bigodes de PPVEs.....	67
Gráfico nº 11 - Caixa de bigodes de VDF.	68
Gráfico nº 12 - Caixa de bigodes de VSF.....	68
Gráfico nº 13 - Caixa de bigodes de FE.	68
Gráfico nº 14 - Caixa de bigodes de FC.	68
Gráfico nº 15 - Caixa de bigodes de AE:Ao.....	68
Gráfico nº 16 - Caixa de bigodes de Vmax RT.	68
Gráfico nº 17 - Caixa de bigodes de Grad.max RT.	68
Gráfico nº 18 - Caixa de bigodes de Vmax VP.	68
Gráfico nº 19 - Caixa de bigodes de Grad.max VP.	68
Gráfico nº 20 - Caixa de bigodes de TA.....	68
Gráfico nº 21 - Caixa de bigodes de TE.	68
Gráfico nº 22 - Caixa de bigodes de TA:TE.....	68
Gráfico nº 23 - Caixa de bigodes de altura do AD.	68
Gráfico nº 24 - Caixa de bigodes de diâmetro do AD.	68
Gráfico nº 25 - Caixa de bigodes de área do AD.....	68
Gráfico nº 26 - Caixa de bigodes de área elíptica do AD.....	68
Gráfico nº 27 - Caixa de bigodes de volume do AD.	68

Índice de tabelas

Tabela nº 1 - Pressões intracardíacas na sístole e diástole	16
Tabela nº 2 - Média e desvio-padrão dos SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE do grupo de controle.	40
Tabela nº 3 - Média e desvio-padrão dos SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE do grupo de teste.	40
Tabela nº 4 - Mediana, 1º e 3º quartis dos DIVED, PPVED e VDF do grupo de controle.	40
Tabela nº 5 - Mediana, 1º e 3º quartis dos DIVED, PPVED e VDF do grupo de teste.	40
Tabela nº 6 - Média e desvio-padrão da FC e AE:Ao do grupo de teste.	41
Tabela nº 7 - Média e desvio-padrão da FC e AE:Ao do grupo de controle.	41
Tabela nº 8 - Média e desvio-padrão de medidas da VP do grupo de controle.	41
Tabela nº 9 - Média e desvio-padrão de medidas da VP e Vmax RT do grupo de teste.	41
Tabela nº 10 - Mediana e 1º e 3º quartis do Grad.max RT no grupo de teste.	41
Tabela nº 11 - Mediana e 1º e 3º quartis de dimensões do AD do grupo de controle.	42
Tabela nº 12 - Mediana e 1º e 3º quartis de dimensões do AD do grupo de teste.	42
Tabela nº 13 - Média e desvio-padrão da altura do AD no grupo de controle.	42
Tabela nº 14 - Média e desvio-padrão da altura do AD no grupo de teste.	42
Tabela nº 15 - Teste-t de amostras independentes de SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE.	42
Tabela nº 16 - Teste-U de Mann-Whitney de DIVED, PPVED e VDF.	42
Tabela nº 17 - Teste-t de amostras independentes de medidas da VP.	43
Tabela nº 18 - Teste-t de amostras independentes de FC e AE:Ao.	43
Tabela nº 19 - Teste-U de Mann-Whitney de dimensões do AD.	43
Tabela nº 20 - Teste-t de amostras independentes de altura do AD.	43
Tabela nº 21 - Comparação entre os testes estatísticos analisados.	49
Tabela nº 22 - Classificação de Dana Point	59
Tabela nº 23 - Peso e idade	60
Tabela nº 24 - Medidas no modo M do ventrículo esquerdo	61
Tabela nº 25 - Rácio AE:Ao e frequência cardíaca.	62
Tabela nº 26 - Medidas no modo Doppler das válvulas mitral e aórtica	63
Tabela nº 27 - Medidas no modo Doppler das válvulas pulmonar e tricúspide.	64
Tabela nº 28 - Medidas de área e volume do átrio direito	65
Tabela nº 29 - Tempos de aceleração e ejeção do fluxo de saída do ventrículo direito e TA/TE	66

Índice de figuras

Figura nº 1 - Vista dorsal da árvore brônquica e estruturas adjacentes	3
Figura nº 2 - Alvéolos e a membrana respiratória..	3
Figura nº 3 - Regulação do tônus vascular..	7
Figura nº 4 - Sistema de condução especializado do coração.	14
Figura nº 5 - Ciclo cardíaco no cão..	15
Figura nº 6 - Ciclo de vida da <i>Dirofilaria immitis</i>	18
Figura nº 7 - Imagem paraesternal direita de eixo longo com quatro câmaras.....	28
Figura nº 8 - Modo M para medidas do ventrículo esquerdo.	28
Figura nº 9 - Imagem paraesternal direita de eixo longo com cinco câmaras..	29
Figura nº 10 - Imagens paraesternais direitas de eixo curto obtidas com diferentes angulações da sonda, do ápex à base cardíaca (A-F)..	29
Figura nº 11 - Vista subcostal da área da válvula aórtica..	30
Figura nº 12 - A - Imagem paraesternal esquerda de eixo curto com quatro câmaras; B - Imagem paraesternal esquerda de eixo curto com cinco câmaras..	31
Figura nº 13 - Fluxo de RT no modo Doppler contínuo.....	32
Figura nº 14 - Imagem apical esquerda de eixo longo com 4 câmaras modificada num cão normal. Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.	32
Figura nº 15- A. Comparação entre os perfis do fluxo da artéria pulmonar normal; B. Notching num perfil de fluxo da artéria pulmonar num cão com HP..	34
Figura nº 16 - Perfil tipo I.....	45
Figura nº 17 - Perfil tipo II.	45
Figura nº 18 - Perfil tipo III.	46
Figura nº 19 - Medição da área, altura e diâmetro do AD.	50

Lista de abreviaturas

α - Alfa
 β - Beta
 $\Delta P_{\text{diastólica}}$ - Diferença de pressão diastólica
 $\Delta P_{\text{sistólica}}$ - Diferença de pressão sistólica
% - Percentagem
5-LO - Lipoxigenase
A - Área disponível para difusão
AA - Ácido araquidónico
ACVIM - *American College of Veterinary Internal Medicine*
AD - Átrio direito
AE - Átrio esquerdo
AE:Ao - Rácio do diâmetro do átrio esquerdo sobre diâmetro da aorta
ALK-1 - *Activin receptor-like kinase 1*
AMPc - Monofosfato cíclico de adenosina
ANP - Peptídeo natriurético atrial
AP - Artéria pulmonar
APD - Artéria pulmonar direita
Ao - Aorta
APE - Artéria pulmonar esquerda
ASC - Área Sob a Curva
ATP - Trifosfato de adenosina
AuD - Aurícula direita
AV - Atrioventricular
BH4 - Tetrahidrobiopterina
BMP2 - Recetor proteico morfogenético ósseo tipo II
bpm - Batimentos cardíacos por minuto
CART - *Classification And Regression Tree*
CAV-1 - Caveolina-1
CFR - Capacidade funcional residual
cGMP - Monofosfato cíclico de guanosina
cm - Centímetros
CMD - Cardiomiopatia dilatada
CO₂ - Dióxido de carbono
CV - Capacidade vital
CT - Cordas tendíneas
D - Propriedades físicas do gás
DCC - Doença cardíaca congestiva
DDMVM ou DMVM - Doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral
DIVE - Diâmetro interventricular esquerdo
DIVEd - Diâmetro interventricular esquerdo na diástole
DIVEs - Diâmetro interventricular esquerdo na sístole
DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crónica
E:A VM - Rácio da velocidade E sobre a A da válvula mitral
E:A VT - Rácio da velocidade E sobre a A da válvula tricúspide
ECG - Electrocardiograma
EDHF - Factor de hiperpolarizante derivado do endotélio
EET - Ácido epoxieicosatrienoico
ENG - Endoglin

eNOS - NOS endotelial
 EPSS - Substâncias poliméricas extracelulares
 Esp - Especificidade
 ET - Endotelina
 FE - Fração de ejeção
 FE - Fração de encurtamento
 FNeg - Falso negativo
 FP - Falso positivo
 FR - Frequência respiratória
 GE - *General Electric Company*
 GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina
 Grad. max RM - Gradiente de pressão máximo do fluxo de regurgitação da válvula mitral
 Grad. max RP - Gradiente de pressão máximo do fluxo de regurgitação da válvula Grad.max
 RT - Gradiente de pressão máximo da regurgitação da tricúspide
 Grad. max VA - Gradiente de pressão máximo da válvula aórtica
 Grad. max VM - Gradiente de pressão máximo da válvula mitral
 Grad.max VP - Gradiente de pressão máximo da válvula pulmonar
 HETE - Ácido hidroxiicosatetraenoico
 HP - Hipertensão pulmonar
 HPA - Hipertensão pulmonar arterial
 HPV - Hipertensão pulmonar venosa
 ICC - Insuficiência cardíaca congestiva
 IECA - Inibidor de enzima de conversão de angiotensina
 iNOS - NOS de indução
 IS - Index de Sensibilidade
 ISACHC - *International Small Animal Cardiac Health Council*
 IV - Intravenoso
 KCNK3 - Canal de potássio da subfamília K, membro 3
 Kg - Quilograma
 L/min - Litro por minuto
 LA - Átrio esquerdo
 LVOT - Fluxo de saída do ventrículo direito
 m/s - Metros por segundo
 M3 - Receptor muscarínico 3
 MHz - Megahertz
 ml - Mililitro
 mmHg - Milímetros de mercúrio
 Modo A - Modo amplitude
 Modo B - Modo de brilho
 Modo M - Modo de movimento
 MP - Músculos papilares
 MPA - Músculo papilar anterior
 MPP - Músculo papilar posterior
 ms - Milissegundos
 NA - Não aplicável
 Neg - Negativo
 NK1 - Neuroquinina 1
 nNOS - NOS neuronal
 NO - Óxido nítrico
 NOS - Óxido nítrico sintetase
 NT- proBNP - N-terminal da pré-hormona do peptídeo natriurético do tipo B
 NYHA - *New York Heart Association*

O2 - Oxigénio
 P - Positivo
 P2Y - Receptor purinérgico acoplado à proteína G
 PA - Pressão arterial
 PDE - Fosfodiesterases
 PACO2 - Pressão alveolar de dióxido de carbono
 PAD - Pressão no átrio direito
 PAO2 - Pressão alveolar de oxigénio
 Pátrio direito - Pressão no átrio direito
 PCAPCO2 - Pressão capilar de dióxido de carbono
 PCA - Persistência do canal arterial
 PCAPO2 - Pressão capilar de oxigénio
 PGD2 - Prostaglandina D2
 PGE2 - Prostaglandina E2
 PGF2 - Prostaglandina F2
 PGI2 - Prostaciclina
 PKG - Proteína quinase dependente de cGMP
 PLA - Pressão do átrio esquerdo
 PPA - Pressão arterial pulmonar média
 PPA_d - Pressão arterial pulmonar diastólica
 PPA_s - Pressão arterial pulmonar sistólica
 PPVE - Parede posterior do ventrículo esquerdo
 PPVE_d - Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na diástole
 PPVE_s - Espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo na sístole
 PVD - Pressão do ventrículo direito
 PVR - Resistência vascular pulmonar
 Psistólica ventrículo direito - Pressão sistólica no ventrículo direito
 Psistólica VD - Pressão sistólica do ventrículo direito
 Q - Perfusão
 Q - Débito cardíaco
 RA - Átrio direito
 RNA - Ácido ribonucleico
 ROC - *Receiving Operating Characteristic*
 RP - Regurgitação da artéria pulmonar
 RT - Regurgitação tricúspide
 RV - Ventrículo direito
 S1 - Primeiro som cardíaco
 S2 - Segundo som cardíaco
 SC - Subcutâneo
 Sens - Sensibilidade
 SIA - Septo interatrial
 SIV - Septo interventricular
 SNA - Sistema nervoso autónomo
 V - Ventilação
 VA - Volume de ar que entra nos alvéolos
 VCC - Veia cava caudal
 VD - Espaço morto fisiológico
 VD - Ventrículo direito
 VDF - Volume diastólico final
 VE - Ventilação por minuto
 VE - Volume de ejeção
 VE - Ventrículo esquerdo

Vel A VM - Velocidade A da válvula mitral
 Vel. A VT - Velocidade A da válvula tricúspide
 Vel E VM - Velocidade E da válvula mitral
 Vel. E VT - Velocidade E da válvula tricúspide
 VIH - Vírus de imunodeficiência humana
 VIP - Péptido intestinal vasoactivo
 VM - Válvula mitral
 VMA - Folheto anterior da válvula mitral
 Vmax RM - Velocidade do fluxo de regurgitação da válvula mitral
 Vmax RP - Velocidade máxima do fluxo de regurgitação da válvula pulmonar
 Vmax RT - Velocidade máxima de regurgitação da tricúspide
 Vmax VA - Velocidade máxima da válvula aórtica
 Vmax VM - Velocidade máxima da válvula mitral
 Vmax VP - Velocidade máxima da válvula pulmonar
 VMP - Folheto posterior da válvula mitral
 VO2 - Taxa de movimento do oxigénio entre o alvéolo e o sangue
 VP - Válvula pulmonar
 VR - Volume residual
 VRP - Velocidade do fluxo de regurgitação pulmonar
 VRT - Velocidade do fluxo de regurgitação da tricúspide
 VSF - Volume sistólico final
 VT - Volume tidal
 VT - Válvula tricúspide
 TA - Tempo de aceleração
 TA:TE - Rácio tempo de aceleração sobre tempo de ejeção
 TCID - Tempo de contração isovolumétrica direita
 T.desac. VM - Tempo de desaceleração da válvula mitral
 T. desac. VT - Tempo de desaceleração de válvula tricúspide
 TE - Tempo de ejeção
 TRID - Tempo de relaxamento isovolumétrico direito
 TSVD - Trato de saída do ventrículo direito
 TSVE - Trato de saída do ventrículo esquerdo
 TxA2 - Tromboxano A2
 x - Espessura da barreira ar-sangue

Descrição das actividades realizadas durante o estágio

O estágio curricular decorreu na clínica Azevet, localizada em Brejos de Azeitão, cuja diretora clínica é a Dra. Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza. A orientação esteve a cargo do Dr. Pedro Parreira, médico veterinário e ecografista em regime de ambulatório. O estágio iniciou-se no dia 1 de Agosto de 2014 e terminou no dia 28 de Fevereiro de 2015.

O estágio foi focado em actividade clínica de pequenos animais. Durante o período de 6 meses, assisti e dei apoio em consultas gerais e para vacinação, assim como consultas de várias especialidades, como oftalmologia, cardiologia ou dermatologia. A diversidade permitiu-me assimilar experiência na obtenção de diagnóstico, recolha de materiais para envio para análise, realização de alguns exames complementares na clínica, na escolha do melhor tratamento para cada caso e consequente prognóstico. Também foram realizadas ecografias abdominais e cardíacas na clínica, nas quais auxiliei na imobilização dos pacientes.

A clínica dispunha de um laboratório que permitiu efectuar alguns exames complementares. Fiz análises bioquímicas de cães e gatos, medição do hematócrito, testes rápidos (como o de FIV e FeLV), verificação da presença de ácaros ao microscópio, entre outros exames disponíveis.

No internamento, ajudei e fui responsável pelas necessidades básicas dos pacientes, monitorização do estado de saúde, colocação do sistema de soro e sua manutenção e administração de medicamentos, pelas vias *per os*, subcutânea, intramuscular e intravenosa. Ainda tive a possibilidade de ajudar em transfusões sanguíneas em animais com anemia hemolítica imunomediada e em cateterizações urinárias.

O trabalho de clínica envolveu o bloco cirúrgico, onde assentei os aspectos fundamentais de anestesia que tinha aprendido anteriormente, como sedação e indução anestésica, monitorização do paciente e acompanhamento no despertar. Tive a oportunidade de ajudar em ovariectomias (OVH) de gatas e castrações de gatos. Pude ainda assistir a OVH de cadelas e castrações de cães, assim como destarização, remoção de massas, resolução de otomatomas e torções de baço e pâncreas, entre outras.

Anatomofisiologia do Sistema Respiratório

O sistema respiratório é composto por um conjunto de órgãos cuja finalidade é permitir as trocas gasosas entre o animal e o ambiente, sendo que o principal objectivo destas trocas é garantir o aporte de oxigénio aos tecidos e fazer a extração de dióxido de carbono resultante da respiração celular do organismo para a atmosfera (Robinson, 2013).

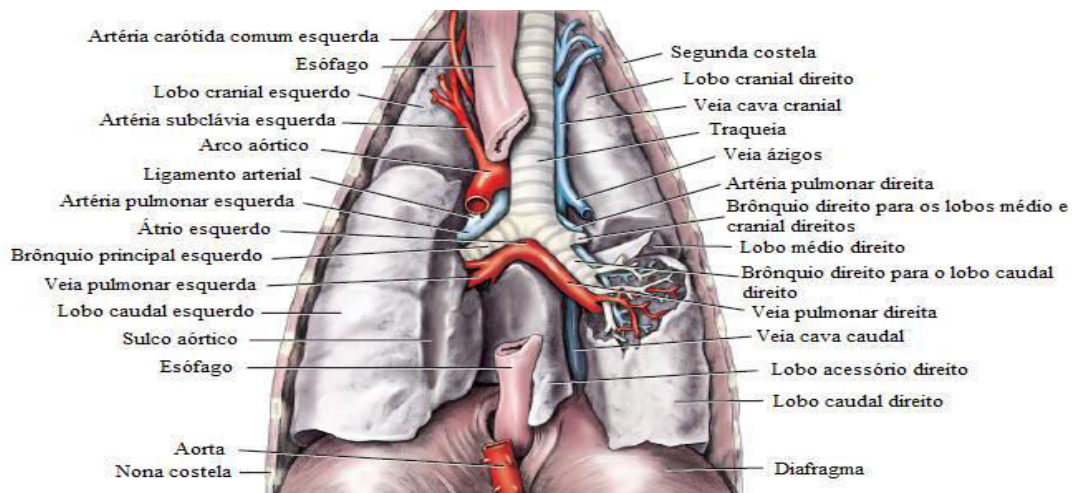
O ar atravessa as vias aéreas, constituídas pelas cavidades nasais, faringe, laringe, traqueia, brônquios e bronquíolos, que actuam como sistema de termorregulação, humidificação aérea e barreira de defesa contra agressões externas. Nestas vias não ocorre a respiração, tratando-se de espaço anatómico morto. É então nos alvéolos pulmonares, apesar de nestes também existir espaço morto, nos locais onde a perfusão é quase negligenciável e portanto não se conseguem efectuar trocas gasosas. O espaço morto fisiológico é então a soma do espaço morto anatómico e do espaço morto alveolar (Robinson, 2013).

A caixa torácica é formada por 12 a 14 pares de costelas no cão, unidas pelos músculos intercostais internos e externos e coberta pelos músculos elevadores das costelas dorsalmente e pelo músculo transverso ventralmente (Evans & Lahunta, 2013). A superfície pulmonar exterior e a parede torácica interna são revestidas por uma membrana serosa denominada pleura. A membrana aderente ao parênquima pulmonar é a pleura visceral e a aderente à parede torácica é a pleura parietal. Entre ambas localiza-se a cavidade pleural, que se encontra lubrificada com um fluido seroso produzido pelas células mesoteliais pleurais para facilitar o deslize da pleura visceral sobre a pleura parietal com os movimentos respiratórios (Mescher, 2013).

Após entrar na cavidade torácica, a traqueia separa-se nos brônquios esquerdo e direito que entram nos pulmões. Os pulmões dividem-se em lobos de acordo com a ramificação dos brônquios. No cão, o pulmão esquerdo tem o lobo cranial, dividido nas porções cranial e caudal, e o lobo caudal e o pulmão direito tem os lobos cranial, médio, caudal e acessório (Evans & Lahunta, 2013) (Figura nº 1).

Os brônquios, dentro do pulmão, subdividem-se em bronquíolos, bronquíolos terminais, bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e sacos alveolares. A área respiratória do pulmão é composta pelos últimos três. Os alvéolos presentes nestas estruturas são evaginações com paredes finas que permitem as trocas gasosas entre o ar e o sangue. O ar está separado do sangue pela membrana respiratória, constituída por uma fina camada de células que delimitam o alvéolo, uma lâmina basal destas células unida com células capilares endoteliais e o endotélio capilar (Mescher, 2013).

Figura nº 1 - Vista dorsal da árvore brônquica e estruturas adjacentes. Adaptado de Evans & Lahunta, 2013.



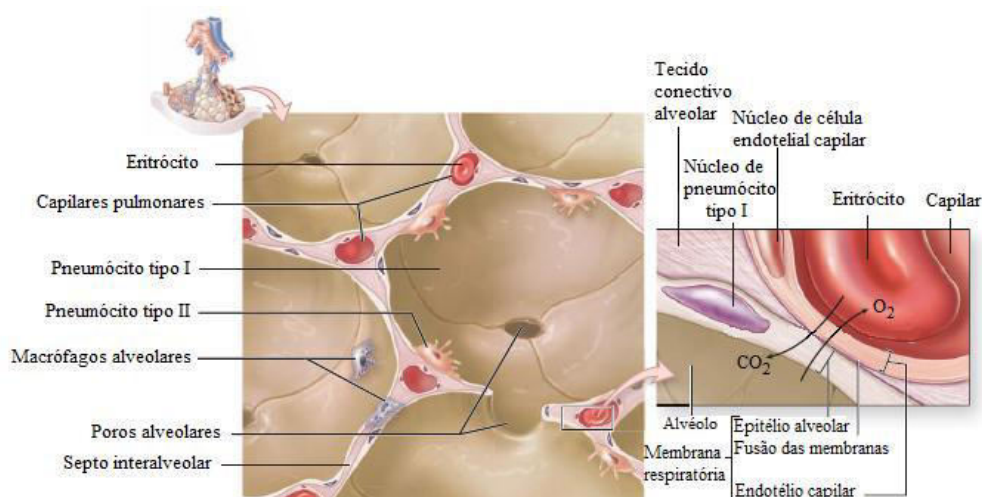
As células capilares endoteliais são extremamente finas mas são contínuas e não fenestradas. Os seus organelos celulares reúnem-se à volta do núcleo, logo a célula é achatada na zona em redor do núcleo e adequada para a passagem de gases.

As células alveolares tipo I (ou pneumócitos tipo I) cobrem cerca de 95% da superfície alveolar e, como nas células capilares endoteliais, os organelos estão junto ao núcleo de modo a tornar a membrana respiratória o mais fina possível. Estas células epiteliais têm junções oclusivas para prevenir a passagem de fluido tissular para o espaço aéreo alveolar.

As células alveolares tipo II (ou pneumócitos tipo II) cobrem o resto do alvéolo. Elas são células progenitoras de pneumócitos tipo I que se dividem para recuperar a sua população após lesão. Também são responsáveis pela produção de componentes do surfactante pulmonar.

A membrana respiratória tem cerca de 0.1 - 1.5 μm . Entre alvéolos vizinhos existe o septo interalveolar, formado por escassos fibroblastos, pouca matriz extracelular e tecido conjuntivo com fibras elásticas e reticulares.

Figura nº 2 - Alvéolos e a membrana respiratória. Adaptado de Mescher, 2013.



As fibras elásticas permitem a expansão e contração dos alvéolos durante a respiração e as fibras reticulares impedem o colapso e a distensão excessiva. O septo interalveolar é fenestrado pelos poros alveolares (ou de Kohn), o que permite igualar a pressão alveolar e fornecer circulação aérea colateral caso haja obstrução de um bronquíolo (Mescher, 2013) (Figura nº 2).

Difusão

As trocas de oxigénio e dióxido de carbono entre os alvéolos e os vasos capilares pulmonares ocorrem por difusão. A difusão é o movimento passivo de gases devido a uma diferença do gradiente de concentração (ou pressão parcial) (Robinson, 2013). A taxa de movimento do oxigénio entre o alvéolo e o sangue (VO_2) é determinada pelas propriedades físicas do gás (D), pela área disponível para difusão (A), pela espessura da barreira ar-sangue (x) e pelo gradiente de pressão entre alvéolo e sangue capilar ($PAO_2 - PCAPO_2$):

$$VO_2 = D \times A \times (PAO_2 - PCAPO_2) / x$$

A PAO_2 varia entre 98,1 e 100,8 mmHg, enquanto a $PCAPO_2$ varia entre 48,2 e 50,5 mmHg (Haskins, 2005), existindo uma diferença de pressão de cerca de 50 mmHg que impulsiona a difusão do oxigénio para o plasma sanguíneo. A hemoglobina liga-se ao oxigénio e ajuda a manter o gradiente para a difusão.

A taxa de movimento do dióxido de carbono é calculada da mesma forma. A pressão alveolar de dióxido de carbono ($PACO_2$) varia entre 39,5 e 41,0 mmHg e a pressão capilar de dióxido de carbono ($PCAPCO_2$) entre 43,3 e 44,9 mmHg (Haskins, 2005). Apesar da diferença de pressão ser muito inferior em comparação com a de oxigénio ($\approx 4-5$ mmHg), a solubilidade do dióxido de carbono é muito maior e possibilita que a difusão de ambos tenha a mesma taxa. Esta propriedade do dióxido de carbono permite a sua difusão sem alterações em casos de afeção pulmonar, sendo raramente afectada (Robinson, 2013).

A eficácia da respiração depende da ventilação (V) e da perfusão (Q). Idealmente, o rácio V/Q devia ser 1, porém isso nunca ocorre mas os valores fisiológicos rondam este número (Robinson, 2013). Pode variar entre 0, quando não há ventilação, como no caso de obstrução de um bronquíolo, e infinito, quando não existe fluxo sanguíneo num alvéolo ventilado, tratando-se de espaço morto fisiológico.

Ventilação

A respiração divide-se em inspiração e expiração. No acto da inspiração, o diafragma contrai, movendo-se caudalmente e aumentando a cavidade pleural. Os músculos intercostais também

contraem, subindo as costelas cranialmente, contribuindo para o aumento da cavidade torácica, o que provoca uma pressão negativa, obrigando o ar a entrar para os pulmões.

Na expiração, a energia elástica dos pulmões e tórax provoca uma diminuição do volume e um aumento na pressão alveolar que conduz o ar para fora (Robinson, 2013). Os músculos abdominais contraem, forçando as vísceras abdominais contra a superfície caudal do diafragma, ajudando na expulsão do ar (Evans & Lahunta, 2013).

O volume total de ar inspirado por minuto, ou a ventilação por minuto (VE), é calculado com o volume de cada inspiração, ou volume tidal (VT), e pelo número de inspirações por minuto, ou a frequência respiratória (FR):

$$VE = VT \times FR$$

O VT é a soma do volume de ar que entra no espaço morto fisiológico (VD) e do volume de ar que entra nos alvéolos (VA):

$$VT = VA + VD$$

Seguindo esta lógica, podemos ver que a VE também pode ser dada pela soma do VA por minuto e VD por minuto e, tratando-se a VA por minuto da ventilação alveolar, podemos dizer que:

$$VA/min = VE - VD/min$$

A fração de cada inspiração que se perde no espaço morto fisiológico é conhecida como rácio VD:VT e no cão é de cerca de 33% (Robinson, 2013).

No final de uma expiração normal, o volume de gás que permanece no pulmão denomina-se capacidade funcional residual (CFR). Numa expiração máxima o volume expulso chama-se capacidade vital (CV) e o que permaneceu volume residual (VR) (West, 2012).

Perfusão

O fluxo sanguíneo pulmonar começa com na sístole do ventrículo direito, atravessa a válvula pulmonar para a artéria pulmonar, que se divide nas artérias pulmonares direita e esquerda, que, por sua vez, se subdividem e distribuem por todo o parênquima pulmonar. O sangue retorna ao coração esquerdo pelas veias pulmonares dos lobos direito e esquerdo.

As artérias principais que acompanham os brônquios são elásticas, enquanto as que acompanham os bronquíolos e ductos alveolares são musculares. Os capilares pulmonares formam uma rede de vasos dentro do septo alveolar, mas nem todos são perfundidos no animal em repouso. Estes capilares podem ser recrutados quando há aumento do fluxo sanguíneo pulmonar (por exemplo exercício). Existe um reservatório de sangue nas veias pulmonares para situações de aumento súbito do débito cardíaco (Robinson, 2013).

Os vasos pulmonares podem ser classificados em vasos alveolares e extra-alveolares. Os vasos alveolares são vasos de parede fina que irrigam o septo alveolar e estão sujeitos às mudanças de pressão nos alvéolos durante a respiração. Os vasos extra-alveolares incluem as artérias e veias pulmonares que estão ao longo dos brônquios num tecido conjuntivo laxo, o feixe broncovascular. Estes vasos estão sujeitos às mudanças de pressão pleurais e são o local inicial de acumulação de líquido aquando do edema pulmonar (Robinson, 2013).

Para o êxito de trocas gasosas nos alvéolos, a pressão a nível dos capilares pulmonares tem de ser baixa, em comparação com a pressão arterial sistémica, que varia entre 100 e 160 mmHg na sístole e 55-110 mmHg na diástole (Hackner, n.d.). As pressões das artérias pulmonares arteriais sistólica, diastólica e média é de, respectivamente, 25, 10 e 15 mmHg e indica que a pressão é consequentemente pulsátil (West, 2012).

As paredes da artéria pulmonar e das suas ramificações são finas e contêm pouco músculo liso de modo a poderem acomodar todo o fluxo sanguíneo e permitirem a difusão de O₂ e CO₂. A pressão a nível dos capilares pulmonares é desconhecida, mas provavelmente é um valor entre a pressão pulmonar arterial e a pressão venosa e grande parte da diminuição de pressão ocorre na cama capilar. A parede fina torna os capilares mais susceptíveis a distensão e colapso dependendo da pressão interna e externa. A diferença entre as duas é denominada pressão transmural (West, 2012).

Na inspiração, a pressão nos alvéolos aumenta e iguala a pressão capilar; se aumentar acima da pressão capilar os vasos alveolares colapsam. Os vasos extra-alveolares dilatam, puxados por tração radial do parênquima pulmonar circundante. A pressão exterior é menor que a pressão alveolar (West, 2012).

A pressão venosa alveolar, também conhecida por pressão venosa em cunha, é em média 5 mmHg, ligeiramente maior que a pressão atrial esquerda em diástole (3-4 mmHg). A diferença entre a pressão pulmonar arterial média (15 mmHg) e a pressão atrial esquerda indica que a circulação pulmonar oferece pouca resistência ao fluxo sanguíneo. A resistência vascular é igual à diferença entre a pressão de entrada e a de saída dividida pelo fluxo sanguíneo. (West, 2012). A resistência vascular pulmonar pode então ser calculada:

$$PVR = (PPA - PLA)/Q$$

PPA é a pressão arterial pulmonar média, PLA a pressão do átrio esquerdo e Q o débito cardíaco. A PVR é afectada pela pressão vascular e com o aumento desta, venosa ou arterial, a PVR diminui, devido ao recrutamento dos vasos não perfundidos e ao relaxamento do músculo liso dos vasos pulmonares para a dilatação de artérias e veias (Robinson, 2013).

A PVR também é influenciada pelo volume pulmonar, contudo de diferente modo para vasos alveolares e extra-alveolares. Nos vasos alveolares, a PVR está relacionada com a pressão

transmural. Se a pressão alveolar aumentar acima da pressão capilar, os vasos têm tendência a colapsar e a PVR aumenta. O aumento do volume pulmonar, que também decorre da entrada de ar nos alvéolos, estica e diminui o calibre dos vasos alveolares, contribuindo para o aumento da PVR (West, 2012).

A PVR dos vasos extra-alveolares diminui com o aumento do volume pulmonar (por distensão, como referido acima na inspiração). As suas paredes são constituídas por músculo liso e tecido elástico, que resistem à distensão e tendem a diminuir o diâmetro vascular. Logo, quando o volume pulmonar diminui, a PVR dos vasos extra-alveolares aumenta bastante (West, 2012).

Regulação do tónus vascular

Os vasos pulmonares têm uma parede fina e são caracterizados pela baixa PVR, baixa pressão e alta capacitância (Kellihan, 2010). A regulação do tónus destes vasos é feita por controlo endotelial e tem consequências na PVR e na PPA (Merkus et al., 2008).

A distribuição dos mediadores de regulação não é igual em toda a rede vascular pulmonar: as artérias pulmonares distais têm uma menor capacidade de produção de vasodilatadores como óxido nítrico (NO) e prostaciclina (PGI₂) e são mais susceptíveis a vasoconstrição por hipóxia pulmonar pelas vias dos canais de potássio controlados por voltagem e por canais de cálcio *store-gated* do que as artérias pulmonares proximais, como tal, a hipertensão pulmonar arterial é considerada uma afeção das artérias pulmonares distais (Yuan et al., 2011).

Figura nº 3 - Regulação do tónus vascular. Adaptado de Yuan et al., 2011.



As células endoteliais actuam como sensores de estímulos mecânicos, humorais, neurais e hipóxicos, derivados de condições fisiológicas ou patológicas. Como resposta, estas produzem agonistas vasoativos, que podem ter uma acção autócrina (autorregulação da função endotelial) ou parácrina (mediação da função contráctil de células de músculo liso vizinhas) (Figura nº3). Os agonistas vasoativos de origem endotelial mais notórios incluem

os vasodilatadores NO e PGI₂ e os vasoconstritores tromboxano A₂ (TxA₂) e endotelina (ET) (Yuan et al., 2011).

Estímulos mecânicos

Os estímulos mecânicos resultam de mudanças dependentes do fluxo, na função endotelial ou no tônus vascular, e podem conduzir a afeções vasculares pulmonares. O aumento do fluxo pulmonar é associado com o desenvolvimento de hipertensão pulmonar arterial (HPA).

Certas doenças congénitas associadas a shunts sistémico-pulmonar funcionais que aumentam a pressão do fluxo pulmonar, como o canal arterial persistente, levam a remodelação vascular pulmonar e a HPA. Contudo, outras afeções que aumentam o fluxo pulmonar, como defeitos do septo atrial, podem não progredir para HPA. Devido à dificuldade de realizar estudos do fluxo a nível arteriolar in vivo, ainda não foi possível justificar a diferença da resposta da vasculatura pulmonar nos dois casos pois os mecanismos são desconhecidos.

É aceitável estipular que um fluxo cronicamente aumentado na circulação pulmonar pode permitir a seleção de células endoteliais de crescimento desregulado e com função vasoconstritiva aumentada devido ao desequilíbrio de produção de factores vasoactivos (Yuan et al., 2011).

Estímulos humorais

As células endoteliais participam no metabolismo e degradação de factores vasoactivos com origem não-endotelial.

Estas células produzem a enzima de conversão da angiotensina, que catalisa a formação de angiotensina II, um potente vasoconstritor, por activação dos receptores desta molécula nas células do músculo liso vascular e consequente contração miofibrilar.

A endopeptídase neutra também é produzida pelas células endoteliais e degrada a encefalina e taquininas, impedindo-as de se ligarem aos receptores nas células do músculo liso vascular, promovendo a vasodilatação.

Estes dois factores actuam de forma indirecta, no entanto, existem outros que actuam de forma directa sobre as células endoteliais pulmonares, alterando o tônus vasomotor. A histamina, a bradiquinina e a insulina são substâncias que activam a via do NO, enquanto a trombina inibe a produção deste vasodilatador.

Em estudos futuros, seria importante investigar o impacto de outros factores como lipopolissacáridos, que parecem induzir a produção de vasodilatadores, e hormonas sexuais, como o estrogénio, um regulador da via EDHF que tem um efeito vasodilatador selectivo.

A norepinefrina, a serotonina e o ATP, apesar de também serem estímulos humorais, são primariamente considerados como estímulos neurais (Yuan et al., 2011).

Estímulos neurais

O sistema nervoso autónomo (SNA) pode modificar o tónus vascular através da libertação de neurotransmissores, que activam receptores autonómicos presentes no endotélio pulmonar, incluindo receptores adrenérgicos (α_2 e β_2), muscarínicos (colinérgicos) (M3), purinérgico (P2Y) e de taquinina (NK1), sendo os dois primeiros os mais bem estudados no endotélio pulmonar.

A estimulação adrenérgica ocorre pela secreção dos neurotransmissores norepinefrina e serotonina, que podem induzir vasoconstrição arterial pulmonar ao activarem os receptores α_1 e de serotonina das células do músculo liso, respectivamente. A regulação deste mecanismo parece ser feita principalmente por dois mecanismos: a degradação dos neurotransmissores pelas células endoteliais pulmonares e a libertação de NO pelas mesmas células.

A acetilcolina induz vasodilatação da vasculatura pulmonar. Após a sua libertação a nível das extremidades neuronais colinérgicas e transmissão remota às células endoteliais, é induzida a produção e libertação de NO pelo endotélio pulmonar.

Outro mediador existente é o ATP, que actua como um vasodilatador ao estimular a produção de NO (Yuan et al., 2011).

Hipóxia

A exposição da vasculatura pulmonar a hipóxia induz vasoconstrição numa fase aguda e remodelação numa fase crónica.

Na resposta aguda, a vasoconstrição estabelece-se pela activação directa de vasoconstrição dependente de cálcio das células de músculo liso. Esta resposta é importante para maximizar a eficiência de V:Q. Contudo, o controlo da constrição por hipoxia pulmonar aguda depende da função do endotélio, que parece contrariar a vasoconstrição através de dois mecanismos: aumentando o metabolismo dos vasoconstritores circulantes, diminuindo o seu efeito durante a hipóxia e secretando maior quantidade dos vasodilatadores NO e PGI₂.

A hipóxia crónica também pode levar a PPA aumentada ou HP através de remodelação vascular. Ao nível das células endoteliais ocorre diminuição da produção de NO e PGI₂, aumento na produção de vasoconstritores como o factor de activação plaquetário, metabolitos vasoactivos de ácido araquidónico, endotelina, serotonina, ATP e factor de crescimento derivado de plaquetas e mudanças significativas na permeabilidade e capacidade de síntese coagulante, inflamatória e proteica. Estes factores podem influenciar directa ou indirectamente as células musculares lisas vizinhas e/ou fibroblastos adventícios, contribuindo para as irregularidades crónicas na estrutura e tónus vascular (Yuan et al., 2011).

Mediadores

Os mediadores da regulação do tónus vascular na circulação pulmonar são importantes na manutenção da homeostasia do organismo e podem ter origem endotelial ou exógena. Actuam por diversos mecanismos nas células endoteliais e/ou nas células musculares lisas vasculares e a sua regulação é feita por diferentes vias.

Óxido nítrico

O NO é um gás radical livre produzido pela oxidação catalítica da L-arginina pela óxido nítrico sintetase (NOS). A NOS tem três isoformas, sendo que a eNOS é a mais abundante no endotélio vascular pulmonar e a nNOS e iNOS estão mais localizadas no epitélio bronquial e nas células do músculo liso vascular.

A NOS tem três grupos principais na sua constituição: a reductase, a zona de ligação de calmodulina e a oxigenase. Esta última é o sítio activo de produção de NO e depende da ligação do grupo heme, da L-arginina e da tetrahydrobiopterina (BH₄). Sem L-arginina e BH₄, em vez da produção de NO pelo eNOS, ocorre a produção de superóxido e subsequente produção de espécies reactivas de oxigénio.

Como já referido, o NO é um vasodilatador potente. Pela via clássica, o NO aumenta a concentração de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), que activa os canais iónicos regulados por cGMP, a proteína quinase dependente de cGMP (PKG) e as fosfodiesterases reguladas por cGMP. Todos estes processos induzem vasorelaxamento nas células do músculo liso vascular.

Uma via alternativa é a S-nitrosação do NO, um mecanismo em que esta molécula se incorpora numa variedade de proteínas, como o nitrito, o que permite o seu transporte em

maiores distâncias a nível anatómico, logo o endotélio pulmonar pode servir de fonte de NO para a circulação periférica e o inverso também se verifica.

A produção e libertação de NO é regulada. Dentro da célula endotelial existem três vias pelas quais se exerce controlo da expressão da eNOS: a via da Rho quinase, uma enzima com activação intracelular após ligação de uma variedade de proteínas a um receptor acoplado à proteína G, que diminui a expressão de eNOS; a degradação do RNA mensageiro da eNOS, por exposição a certas lipoproteínas, citocinas inflamatórias, trombina ou hipóxia; e a via da caveolina-1 (CAV-1) uma proteína da superfície da membrana plasmática, na caveola, que, ao situar-se perto de eNOS, pode directamente ligar-se a esta e inibir a sua expressão.

Depois da produção de eNOS, a formação de NO depende de calmodulina, do cálcio e de modificações pós-translacionais (Yuan et al, 2011).

Metabolitos do ácido araquidónico

O ácido araquidónico é um ácido gordo existente na membrana das células e precursor da produção de eicosanóides.

Dentro das células endoteliais, esta molécula pode sofrer uma de três transformações que originam mediadores vasoactivos: catálise por cicloxigenase, em que ocorre produção de prostanóides, como PGI₂, TxA₂ e prostanglandinas D₂, E₂ e F₂ (PGD₂, PGE₂ e PGF₂); interação com a lipoxigenase com a formação de ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETEs) e leucotrienos; ligação ao citocromo P450 para produção de ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs).

Dos prostanóides, a PGI₂ e a PGE₂ têm efeito vasodilatador, o TxA₂ e a PGF₂ têm efeito vasoconstritor, enquanto a PGD₂ pode variar entre vasodilatação ou constrição. A PGI₂ e o TxA₂ são os prostanoides com maior efeito sobre as células do músculo liso e também modulam a inibição ou não da activação e agregação plaquetária, respectivamente. Os leucotrienos promovem a vasoconstrição e já foi demonstrado que os HETEs e os EETs também são mediadores vasoactivos, apesar dos mecanismos ainda serem desconhecidos (Yuan et al., 2011).

Endotelina

As endotelinas são péptidos produzidos primariamente pelas células endoteliais que têm receptores numa variedade de tecidos, tendo maior impacto a nível do sistema cardiovascular. Têm isoformas distintas, sendo a mais activa denominada endotelina-1 ou ET-1. A ET-1

promove vasoconstrição, proliferação de células de músculo liso, inflamação e fibrose. Actua em dois tipos de receptores: receptores ET_A nas células do músculo liso vascular e receptores ET_B nas células do músculo liso vascular e nas células endoteliais vasculares.

Os ET_A são mediadores da vasoconstrição e os ET_B podem contribuir para vasoconstrição ou vasodilatação, conforme sejam activados os receptores presentes nas células do músculo liso ou os das células endoteliais vasculares (Yuan et al., 2011).

Leucotrienos

Os leucotrienos são metabolitos AA e são produzidos pela 5-lipoxigenase (5-LO), uma enzima catalítica abundante em macrófagos, células espumosas e células inflamatórias, células que estão especialmente proeminentes em caso de remodelação vascular. Em caso de inflamação, existe maior produção de leucotrienos, que induzem vasoconstrição das artérias pulmonares (Yuan et al., 2011).

Péptido intestinal vasoactivo

O péptido intestinal vasoactivo (VIP) é produzido pelas células endoteliais pulmonares e apresenta funções vasodilatadora e inibidora de proliferação de células do músculo liso vascular e de agregação plaquetária (Yuan et al., 2011).

Outros vasodilatadores gasosos

As células endoteliais pulmonares produzem monóxido de carbono e sulfito de hidrogénio que, à semelhança do NO, são vasodilatadores, mas com menos expressão nestas células. O sulfito de hidrogénio também inibe a proliferação das células da parede vascular (Yuan et al., 2011).

Anatomofisiologia do Coração

O coração é a bomba muscular do sistema cardiovascular (Evans & Lahunta, 2013). É um órgão situado no tórax com a base direccionada dorsocranialmente e o ápex ventrocaudalmente, ligeiramente para a esquerda. Está localizado no mediastino médio, dentro do pericárdio, e encontra-se na projecção da terceira costela ao bordo caudal da sexta costela. Internamente está separado em quatro câmaras, sendo as da base os átrios e as do ápex os ventrículos.

As paredes das câmaras cardíacas são formadas por três camadas: endocárdio, miocárdio e epicárdio. O endocárdio é a camada mais interna constituída por endotélio com tecido conjuntivo de suporte, por uma faixa mioelástica de fibras musculares lisas e tecido conjuntivo, e por subendocárdio, um tecido conjuntivo que contém ramos do sistema de condução especializado do coração que se unem com o miocárdio.

O miocárdio encontra-se entre o endocárdio e o epicárdio, sendo, das três, a camada mais espessa. Consiste em músculo cardíaco com as fibras dispostas em espiral em redor de cada câmara cardíaca. Esta camada é muito mais espessa nos ventrículos (especialmente o esquerdo) do que nos átrios.

O epicárdio é uma camada de mesotélio suportada por tecido conjuntivo laxo com vasos e nervos e é a camada visceral do pericárdio, a membrana que envolve o coração. O epicárdio e o pericárdio têm células serosas mesoteliais responsáveis pela produção do lubrificante que se encontra entre eles (Mescher, 2013).

A circulação sanguínea no coração dá-se da seguinte forma: o sangue venoso entra para o átrio direito (AD), por 4 vias: o seio coronário, com o sangue proveniente do miocárdio; a veia cava caudal, com sangue proveniente das vísceras abdominais, parte da parede abdominal e membros pélvicos; a veia cava cranial, com sangue proveniente da cabeça, pescoço, membros torácicos, paredes torácica ventral e abdominal adjacente; e a veia ázigos, que normalmente entra na veia cava cranial mas pode entrar directamente no átrio, com sangue proveniente da região lombar e os três quartos caudais da parede torácica (Evans & Lahunta, 2013).

O sangue passa pela válvula tricúspide (VT) para o ventrículo direito (VD), de onde sai para a artéria pulmonar (AP), através da válvula pulmonar (VP). O sangue é oxigenado nos pulmões e retorna ao coração pelas veias pulmonares (3 do pulmão esquerdo e 2-3 do direito). Depois de chegar ao átrio esquerdo, passa para o ventrículo esquerdo pela válvula mitral. Para entrar na circulação sistémica, o sangue passa pela válvula aórtica para a aorta (Ao).

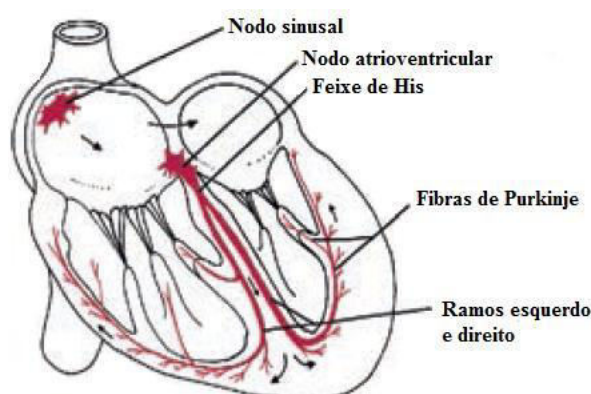
O batimento cardíaco começa com a contração dos átrios, no qual o sangue é conduzido para os ventrículos, seguindo-se uma ligeira pausa e depois a contração ventricular, com o sangue a ser enviado para as circulações sistémica e pulmonar.

O batimento cardíaco é originado no AD, a nível do nodo sinusal, composto por células pacemaker. Estas células são as que mais rapidamente atingem o limiar de despolarização, sendo assim também as que mais facilmente iniciam um potencial de ação. Esta característica garante que o potencial de ação é iniciado por estas células e não ectopicamente. Quando este se forma, propaga-se rapidamente por ambos os átrios, forçando a contração das suas fibras musculares.

O potencial de acção abranda quando chega ao nodo atrioventricular e à primeira parte do fascículo atrioventricular, também conhecida por feixe de His. São a única passagem do potencial de acção para os ventrículos e ambas as estruturas são formadas por células musculares cardíacas especializadas na condução eléctrica lenta do potencial de acção, provocando o atraso entre as contrações atrial e ventricular.

A segunda parte do fascículo atrioventricular ramifica-se numa rede de células musculares cardíacas de propagação eléctrica extremamente rápida. Separa-se nos ramos esquerdo e direito e no ápex cardíaco os ramos dispersam-se numa rede de fibras de Purkinje, que conduzem o potencial de acção pelas fibras musculares ventriculares nas camadas subendocardiais de ambos os ventrículos. Neste momento, ocorre a contração ventricular. Todo este processo é denominado por sistema de condução especializado do coração (Figura nº4) (Stephenson, 2013).

Figura nº 4 - Sistema de condução especializado do coração. Adaptado de Stephenson, 2013



O ciclo cardíaco pode ser dividido em duas etapas: sístole, quando ocorre contração ventricular e ejeção do sangue, e diástole, que se refere aos eventos restantes, incluindo relaxamento e enchimento ventricular. Também pode ser dividido em sete fases: sístole atrial, contração isovolumétrica, ejeção rápida, ejeção reduzida, relaxamento isovolumétrico, enchimento rápido, enchimento reduzido (Figura nº5).

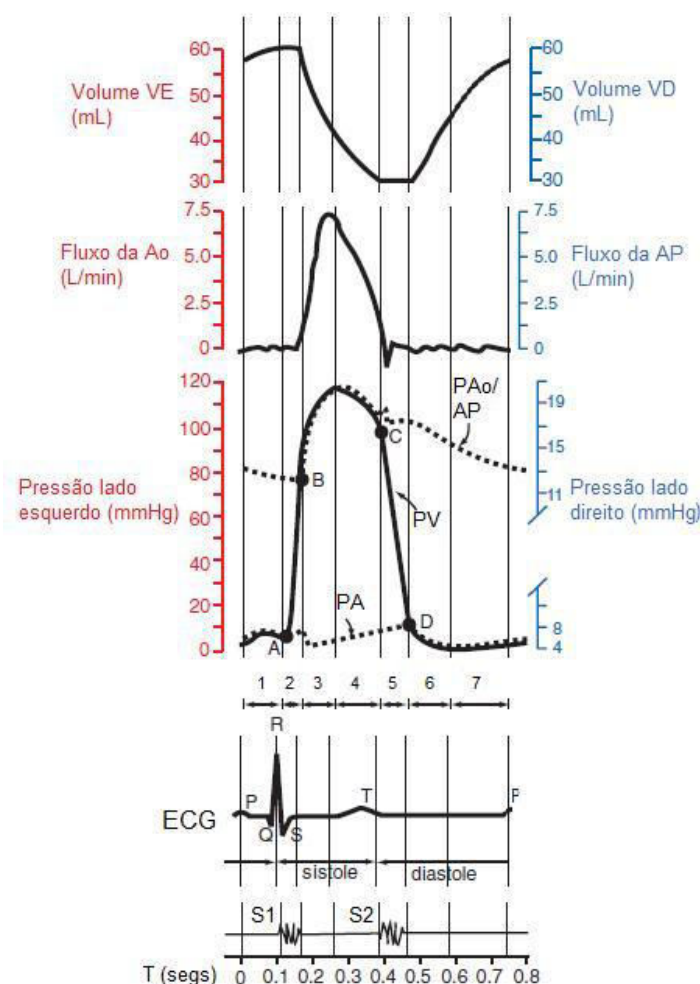
Na primeira fase, a sístole atrial, inicia-se com a despolarização no nodo sinoatrial e consequente contração atrial, que aumenta a pressão intra-atrial ligeiramente (valores normais de pressões intracardíacas do cão na Tabela nº1) e obriga o sangue a passar para os ventrículos. Normalmente cerca de 80 - 90 % do enchimento ventricular ocorre antes da sístole atrial (Stephenson, 2013). No final desta fase, ocorre relaxamento dos átrios e o início da contração ventricular, provocando um fluxo retrógrado que ajuda a fechar as válvulas atrioventriculares e que corresponde ao primeiro som cardíaco (S1). O volume de sangue presente nos ventrículos nesta altura denomina-se volume diastólico final (VDF) e é de cerca de 60 ml em cada ventrículo num cão grande (Stephenson, 2013).

A contração isovolumétrica, que marca o começo da sístole, surge com a despolarização e consequente contração ventricular. Com o aumento súbito da pressão intraventricular que excede a pressão intra-atrial, as válvulas atrioventriculares fecham. A contração dos músculos papilares e das cordas tendíneas previne o prolapso dos folhetos das válvulas (Klabunde, R., 2012). O aumento da pressão intraventricular sobe rapidamente sem haver mudança do volume sanguíneo, daí o nome “isovolumétrico”.

No momento em que a pressão nos ventrículos esquerdo e direito aumenta respectivamente acima das pressões aórtica (120 mmHg) e da artéria pulmonar (20 mmHg), as válvulas destas artérias abrem e o sangue é ejetado - ejeção rápida.

No relaxamento ventricular, as pressões intraventriculares diminuem até as válvulas da aorta e da artéria pulmonar fecharem abruptamente, provocando o segundo som cardíaco (S2). Este momento marca o final da sístole. Os volumes ventriculares são isovolumétricos nesta fase. O volume residual que permanece após ejeção é denominado de volume sistólico final (VSF) e é de cerca de 30 ml em cada ventrículo (Klabunde, R., 2012). A diferença entre o VDF e o VSF representa o volume de ejeção (VE). O VE é usado para o cálculo da fração de ejeção (FE) : $FE = VE/VDF$. Os valores variam entre 50 e 65% no animal em repouso (Stephenson, 2013).

Figura nº 5 - Ciclo cardíaco no cão. Adaptado de Klein, B. (2013).



Legenda:

- 1 - sístole atrial
- 2 - contração isovolumétrica
- 3 - ejeção rápida
- 4 - ejeção reduzida
- 5 - relaxamento isovolumétrico
- 6 - enchimento rápido
- 7 - enchimento reduzido
- A - fecho das válvulas atrioventriculares
- B - abertura das válvulas pulmonar e aórtica
- C - fecho das válvulas pulmonar e aórtica
- D - abertura das válvulas atrioventriculares
- PA - pressão atrial
- PV - pressão ventricular
- PAo/AP - pressão nas artérias aorta e pulmonar
- S1 - primeiro som cardíaco
- S2 - segundo som cardíaco

Tabela nº 1 - Pressões intracardíacas na sístole e diástole. Adaptado de Brewer & Rush, 2009.

	Sístole	Diástole
AD	4-6	0-4
VD	15-30	0-5
AP	15-30	5-15
AE	5-12	<8
VE	95-150	<10
Ao	95-150	70-100

Os volumes atriais e as pressões intra-atriais continuam a subir devido ao retorno venoso e quando as pressões intraventriculares descem abaixo das pressões intra-atriais, as válvulas atrioventriculares abrem. A junção das pressões intra-atriais elevadas com as pressões intraventriculares em declínio, aliado à pouca resistência oferecida pelas válvulas abertas leva a um fluxo sanguíneo rápido do átrio para o ventrículo - enchimento rápido.

A última fase, o enchimento lento, também referido como o período de diástase ventricular, não é demarcada da anterior e corresponde à quase conclusão do enchimento ventricular. Com o aumento dos volumes ventriculares, a diferença de pressão entre átrio e ventrículo diminui, levando a diminuição da velocidade de enchimento ventricular (Klabunde, R., 2012).

Hipertensão pulmonar

A hipertensão pulmonar (HP) é uma afeção em que a pressão sanguínea se encontra aumentada no sistema vascular pulmonar (Johnson et al, 1999). É uma doença multifactorial que resulta do desequilíbrio de mediadores de vasoconstrição e vasodilatação endógenos e exógenos que actuam nas artérias pulmonares (Kellihan & Stepień, 2010).

Ecograficamente, a HP é definida como o aumento persistente na pressão pulmonar arterial sistólica superior a 25-30 mmHg ou na pressão pulmonar arterial média superior a 20 mmHg (Kellihan & Stepień, 2010; Kellihan et al, 2011; Boon, 2011).

A pressão vascular pulmonar pode aumentar devido a alterações pulmonares vasculares associadas com o aumento do fluxo sanguíneo (por exemplo ducto arterioso persistente), aumento na resistência ao fluxo sanguíneo pré-capilar (HP pré-capilar ou arterial) ou pós-capilar (HP pós-capilar ou venosa) (Kellihan & Stepień, 2010). Pode ser primária (idiopática) ou secundária a outras afeções (Steele & Henik, 2004).

Em medicina humana, a classificação da hipertensão pulmonar em vigor é a classificação de Dana Point (Simonneau et al, 2013) (Anexo I).

Em medicina veterinária, usa-se uma adaptação da classificação Evian, que foi a percussora da classificação Dana Point (Simonneau et al, 2004; Kellihan & Stepien, 2010; Williams & Quinn, 2011). A classificação etiológica divide-se em cinco classes, I a V, e são respectivamente: HP arterial, HP venosa (HPV), afeção pulmonar ou hipóxia, afeção tromboembólica e outros. Esta classificação é usada posteriormente neste trabalho para subdividir a HP.

A classificação funcional tem 4 divisões de acordo com os sintomas que o animal apresenta. A classe I inclui pacientes com HP que não sofrem alterações na actividade física e podem fazer exercício sem sinais de dispneia, cansaço, dor no peito ou síncope.

Na classe II, os pacientes estão confortáveis em descanso mas apresentam uma diminuição na actividade física associada com dispneia, cansaço, dor no peito ou síncope.

Na classe III, os pacientes ainda estão confortáveis em descanso mas têm limitações marcadas na actividade física e dispneia grave, cansaço, dor no peito ou síncope mesmo com actividade mínima.

A última classe, a IV, é representada por pacientes sintomáticos em descanso, incapazes de actividade física, em que qualquer esforço pode levar a sintomas graves, e com insuficiência cardíaca direita secundária a HP (Williams & Quinn, 2011).

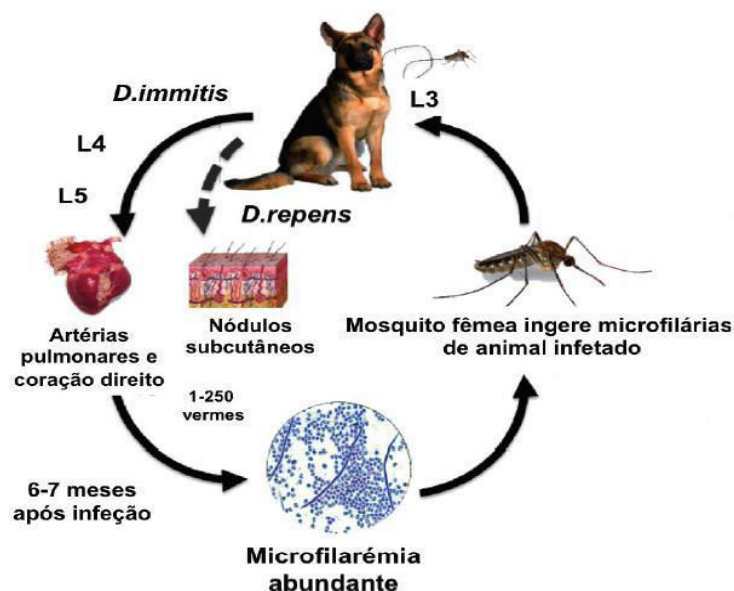
Hipertensão pulmonar arterial

A HPA ocorre quando a pressão arterial pulmonar aumenta como consequência do aumento da PVR associado a pressão normal no átrio esquerdo (Kellihan & Stepien, 2012). Pode ser primária (idiopática) ou secundária a outras afeções dos sistemas cardiovascular e pulmonar assim como doenças inflamatórias ou infecciosas sistémicas (Stepien, 2009).

A HPA primária é só reportada raramente (Glaus et al., 2004; Zabka et al., 2006) e trata-se de um diagnóstico de exclusão. Em cães, a HPA secundária tem como causas mais comuns a dirofilariose e shunts congénitos na direcção sistémica-pulmonar (Johnson et al., 1999; Pyle et al., 2004). Outra causa frequente é vasculite ou arterite necrosante (Russel et al., 2008).

A dirofilariose é uma afeção provocada pelo nemátode *Dirofilaria immitis*, que reside nas artérias pulmonares e no coração direito dos animais infectados (Carréton et al., 2014). Outros possíveis parasitas capazes de provocar HPA incluem *Angiostrongylus vasorum*, *Aelurostrongylus abstrusus*, *Crenosoma vulpis* e *Eucoleus aerophilus* (ou *Capillaria aerophila*) (Traversa et al., 2010).

Figura nº 6 - Ciclo de vida da *Dirofilaria immitis*. Adaptado de Alho et al., 2014a.



A *Dirofilaria immitis* tem um ciclo de vida heteroxeno e indirecto, com cinco estádios larvares, em que L1 a L3 ocorrem no hospedeiro intermediário, um mosquito culicídeo, e L4 e L5 no hospedeiro definitivo, que neste caso é o cão. As L5 atingem o coração através da circulação venosa e depois as artérias pulmonares onde se fixam; caso a infecção seja grave, os adultos também se podem localizar no ventrículo e átrio direitos, veia cava e veia hepática (Figura nº 6) (Alho et al., 2014a).

A existência de parasitas nas artérias pulmonares promove traumatismos recorrentes no endotélio, o que estimula a libertação de mediadores inflamatórios e hipertrofia do endotélio com formação de vilosidades, o que leva a endarterite pulmonar proliferativa. Estas alterações favorecem o aparecimento de tromboembolismo pulmonar, aumentando a probabilidade de desenvolvimento de HP. A presença de parasitas nas câmaras cardíacas direitas induz o aparecimento de insuficiência cardíaca direita (Alho et al., 2014b).

Os shunts congénitos em que o sangue passa da circulação sistémica para a pulmonar e secundariamente causa HPA por aumento do fluxo sanguíneo abrangem a persistência do canal arterial (PCA) e defeitos septais atriais e ventriculares (Williams & Quinn, 2011). Os shunts congénitos mais comuns em cachorros são a PCA e o defeito do septo ventricular. Mais raramente, aparecem o defeito do septo atrial, o defeito do coxim endocárdico, o *pseudo truncus arteriosus* (Strickland, 2008).

Hipertensão venosa

A definição de HPV é semelhante à de HPA e a diferença reside no aumento da pressão do átrio esquerdo, estando associada a afeções do lado esquerdo do coração (Kellihan & Stepien, 2010).

Em humanos, mede-se a pressão pulmonar em cunha, uma forma indirecta de averiguar a pressão atrial esquerda, para diferenciar HPA de HPV (Humbert et al., 2013). Foi realizado um estudo em 2002 por Chaliki et al. com oito cães em que foi demonstrado que a pressão pulmonar em cunha é um método fidedigno para conferir a pressão atrial esquerda.

No cão, as causas mais comuns de HPV são a doença degenerativa mixomatosa da válvula mitral (DDMVM), ou endocardiose, e afeções miocárdicas (Kellihan & Stepien, 2012). Em 2010, Kellihan & Stepien averiguaram a estatística de vários estudos anteriores em doenças associadas com HP canina e determinaram que em três de cinco estudos as afeções cardíacas esquerdas eram a doença mais comum, sendo as afeções pulmonares a mais comum nos restantes.

A DMVM é a doença cardíaca adquirida mais frequente no cão, englobando cerca de 75-80% das afeções cardíacas nesta espécie, e estima-se que a sua prevalência em cães acima de 16 anos seja de 75% (Abbott, 2008; Olsen et al., 2010). É mais frequente em cães de raças médias-pequenas, especialmente a raça Cavalier King Charles Spaniel (Thrusfield et al., 1985; Abbott, 2008), mas tem sido reportada em cães de raça grande (Borgarelli et al., 2004). Os machos são mais afectados que as fêmeas (Abbott, 2008).

A válvula mitral depende de vários componentes para um funcionamento correcto: a parede posterior do átrio esquerdo, o anel mitral, os folhetos da VM, as cordas tendíneas, os músculos papilares ventriculares esquerdos e a parede do VE associada. Alterações que modifiquem esta estrutura complexa restringem a mecânica valvular, afectam a dinâmica do fluxo e promovem a insuficiência valvular (Abbott, 2008; Fox, 2012).

A DMVM é caracterizada pela distorção nodular dos folhetos valvulares assim como engrossamento e, por vezes, alongamento das cordas tendíneas. Começa pelo aparecimento de alguns nódulos na face livre do folheto valvular e, com a progressão da doença, os nódulos aumentam em tamanho e número e coalescem. Estas modificações prejudicam o encerramento completo da válvula mitral e levam a regurgitação da válvula mitral. Este retorno do fluxo aumenta a pressão atrial e secundariamente resulta em dilatação do AE, congestão pulmonar venosa e edema (Olsen et al., 2010). Posteriormente pode levar a insuficiência cardíaca congestiva (Abbott, 2008).

De acordo com as lesões macroscópicas observadas nos folhetos valvulares, podemos classificar de I a IV.

As lesões de tipo I caracterizam-se por pequenos nódulos dispersos na área de contacto entre folhetos, que não prejudicam a actividade normal da válvula.

No tipo II, verifica-se um aumento do número de nódulos, de maiores dimensões que tendem a coalescer com os nódulos contíguos; no entanto, a actividade normal da válvula mantém-se.

Com a progressão das lesões para o tipo III, a junção dos nódulos origina deformidades em forma de placa na área de contacto. As cordas tendíneas estão mais grossas na zona adjacente aos folhetos e podem ser evidentes regiões de calcificação e hemorragia na válvula. Pode resultar em insuficiência valvular.

No último estágio, as lesões de tipo IV são exuberantes: a válvula apresenta-se muito deformada pelas placas e nódulos coalescentes; as cúspides valvulares estão contraídas e o bordo livre pode estar retraído; as cordas tendíneas estão engrossadas, irregulares e em alguns casos roturadas. Existe uma grande probabilidade de insuficiência valvular e também da presença de doença cardíaca congestiva (Whitney, 1967; Whitney, 1974).

Para categorizar afeções cardíacas com base no funcionamento cardíaco e respectivos prognóstico e tratamento, são actualmente usadas três classificações semelhantes: a ISACHC (International Small Animal Cardiac Health Council), a NYHA (New York Heart Association) modificada e a declaração de consenso da ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine) respeitante a doença cardíaca valvular crónica canina, que foi recentemente publicada por Atkins et al., em 2009. A classificação ISACHC divide-se de I a III, sendo que o I e o III se subdividem em A e B.

A classe I é representada por animais que têm doença cardíaca subclínica, sendo que IA não têm evidência radiográfica ou ecográfica de aumento cardíaco, ao contrário de IB.

Na classe II, o animal já apresenta sinais ligeiros de doença cardíaca congestiva devido a edema pulmonar cardiogénico, associado a cardiomegalia.

Na classe III, os sinais de DCC são graves e a IIIA inclui os animais cujo tratamento é possível em casa enquanto na IIIB recomenda-se hospitalização (Fox et al., 2015).

A declaração de consenso da ACVIM descreve uma nova classificação para complementar as anteriores e define quatro estágios, de A a D.

O estágio A inclui animais com alta probabilidade de desenvolvimento de doença cardíaca, mas que não possuem qualquer irregularidade estrutural a nível cardíaco.

O estágio B compreende já animais com doença cardíaca estrutural, sem sinais clínicos causados por insuficiência cardíaca. Este estágio subdivide-se em B1 e B2, para pacientes

assintomáticos sem ou com evidência radiográfica ou ecográfica de alterações cardíacas, respectivamente.

No estágio C, o animal tem história de insuficiência cardíaca associada a alterações estruturais cardíacas ou tem sinais clínicos actuais deste facto.

O estágio D engloba os pacientes com doença cardíaca avançada refractária ao tratamento estandardizado e inclui pacientes com terapia em casa ou que requerem hospitalização (Atkins et al., 2009).

A etiologia da DMVM é desconhecida (Olsen et al., 2010). A pesquisa sobre patogénese recai sobre três factores fundamentais: factores genéticos, factores mecânicos da válvula e factores sistémicos (Burchell & Schoeman, 2014).

As afeções miocárdicas também são passíveis de provocar HPV (Kellihan & Stepien, 2010). No cão, a afeção miocárdica mais comum é a cardiomiopatia dilatada (CMD) (Meurs, 2010). É mais comum em raças puras, quer sejam médias ou grandes, e tem maior prevalência em Doberman Pinscher (Meurs, 2010; Martin et al., 2010; Wess et al., 2010; Bellumori et al., 2013). O diagnóstico ocorre normalmente entre os 6 e os 8 anos (Oyama, 2008). No Cão d'Água Português ocorre entre as 2 a 32 semanas (Sleeper et al, 2002; Meurs, K., 2010).

A CMD é caracterizada por dilatação de um ou ambos os ventrículos e função sistólica alterada. Na evolução da doença, um ou ambos os átrios podem sofrer dilatação, o que, mais tarde, pode provocar hipertensão pulmonar (coração esquerdo) e/ou hipertensão venosa sistémica (coração direito) (Meurs, K., 2010). A progressão clínica pode ser descrita em 2 fases: assintomática e clínica.

Na fase assintomática não existem quaisquer sinais clínicos contudo já estão presentes alterações miocárdicas ou eléctricas que podem incluir: dimensões ventriculares e atriais aumentadas, contractilidade miocárdica diminuída e batimento ventricular prematuro. A duração desta fase é muito variável e pode demorar meses a anos.

Na fase clínica, o animal apresenta sinais clínicos como letargia, síncope, intolerância ao exercício ou distensão abdominal (Oyama, 2008).

A etiologia na maior parte dos casos desta doença é desconhecida mas põe-se a possibilidade de ser o resultado de uma variedade de agressões ao miocárdio, de teor viral, nutricional, tóxico e genético (Meurs, K. 2010).

Qualquer outra doença que afecte o lado esquerdo do coração pode ocasionar HPV (Meurs, K., 2010; Kellihan & Stepien, 2010).

Hipertensão por afeções pulmonares e/ou hipóxia

As afeções parenquimatosas pulmonares e/ou a hipóxia são uma das causas mais comuns de HP em 2 de 5 estudos efectuados até à data (Kellihan & Stepien., 2010). As doenças pulmonares primárias capazes de provocar HP incluem a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), fibrose intersticial pulmonar, doença de alta altitude, vasoconstrição arterial pulmonar reactiva e neoplasia (Kellihan & Stepien, 2010; Kellihan, 2010; Steele & Henik, 2004).

Alterações no tecido parenquimatoso pulmonar dificultam a difusão do oxigénio do ar para a circulação sanguínea. Como já referido, a hipóxia induz vasoconstrição pulmonar numa primeira fase, promovendo o aumento da pressão vascular pulmonar, e remodelação vascular numa fase mais avançada, que exacerba a HP.

Em doenças crónicas obstrutivas, a nível histológico, ocorrem três tipos principais de alterações: hipertrofia da camada muscular e fibrose de arteríolas, perda de vasos capilares e alterações intravasculares relacionadas com trombose.

A primeira é comumente associada ao mecanismo de hipertrofia do músculo liso vascular pulmonar por vasoconstrição, contudo pode ocorrer devido à inflamação sem a presença de hipóxia.

A perda de rede capilar pode ser explicada por apoptose das células endoteliais provocada por *stress* crónico oxidante ou secundária a destruição da matriz do endotélio, ou *anoikis*.

A trombose continua a ser tema de discussão mas pode ser explicada pelo conceito da existência de um estado de hipercoagulação por disfunção das células endoteliais (Yuan et al, 2011).

Outros mecanismos que podem contribuir para a HP nestas doenças são a vasoconstrição reactiva por acidose tissular e a destruição parcial da rede capilar pulmonar por perda de tração radial à volta das vias aéreas e distorção com rutura dos espaços aéreos (doenças obstrutivas como DPOC) (Steele & Henik, 2004).

Nas doenças crónicas restritivas, os mecanismos por detrás da inflamação e fibrose do parênquima pulmonar são pouco compreendidos. A hipoxemia nestas doenças resulta principalmente da desorganização do parênquima pulmonar, e como tal em rácios de V:Q variados, e não na limitação que se impõe na difusão. A hipoxemia crónica resulta em vasoconstrição arterial pulmonar, que se pode manter como mecanismo fisiológico para preservar a homogeneidade dos rácios V:Q (Yuan et al, 2011).

Hipertensão por afeção tromboembólica

A presença de HP no paciente pode ser estar associada com uma doença trombótica ou embólica, em que há obstrução de um ou mais capilares pulmonares e consequente aumento da resistência vascular pulmonar (Kellihan & Stepien, 2010)

O tromboembolismo pode ser originário de anemia hemolítica imunomediada, neoplasia, afeção cardíaca ou hiperadrenocorticismo, entre outras (Kellihan & Stepien, 2010). Êmbolos parasitários também podem provocar HP por embolismo, como acontece na dirofilariose (Alho et al., 2014b).

Hipertensão por outras causas

A última categoria inclui todas as eventuais causas de HP que não se inseriam nas restantes categorias e em medicina veterinária verificam-se normalmente lesões por massas compressivas, como neoplasia ou granuloma (Kellihan, 2010; Kellihan & Stepien, 2010; Williams & Quinn, 2011).

Diagnóstico

Quando um animal que sofra de HP se apresenta ao clínico durante uma consulta, os sinais observados são inespecíficos e é necessário recorrer a ecocardiografia para se obter um diagnóstico definitivo, sendo que mesmo neste exame podem não ser reconhecidas quaisquer alterações, o que justifica a subdiagnóstico desta doença no paciente canino. Os outros exames realizados servem prioritariamente para descobrir causas subjacentes de HP ou para fazer um diagnóstico de exclusão no caso de se tratar de HP primária.

Exame físico

O passo inicial a tomar durante a consulta do paciente para chegar ao diagnóstico de hipertensão pulmonar é a anamnese do animal e o exame físico. A raça do canídeo pode ser fundamental, dependendo da causa subjacente de HP. Como já foi mencionado, a raça Cavalier King Charles Spaniel é predisposta a DDMVM e a raça Doberman Pinscher a CMD. Em termos de género do animal, apenas um estudo reportou uma maior incidência em cadelas, de porte pequeno e geriátricas (Kellum & Stepien, 2007). Quanto à idade, usualmente aparece em idades mais avançadas (Johnson et al, 1999; Pyle et al, 2004; Bach et al, 2006; Kellum & Stepien, 2007; Brown et al, 2010; Ohad et al, 2013).

Na anamnese obtida do proprietário pode constar intolerância ao exercício, dispneia ou taquipneia, tosse, hemoptise, síncope, distensão abdominal, perda de peso, letargia ou morte súbita, sendo a tosse o sinal mais referido.

Ao exame físico, o animal pode apresentar sinais já relatados como perda de peso, dispneia ou taquipneia, tosse, hemoptise e distensão abdominal, e outros detectados pelo médico veterinário como distensão jugular, edema subcutâneo, cianose, sopro cardíaco e ruídos respiratórios adventícios (Johnson et al, 1999; Pyle et al, 2004; Bach et al, 2006; Kellum & Stepien, 2007; Serres et al, 2007; Ohad et al, 2013; Paradies et al, 2014). Estes sinais estão associados com a causa subjacente e são comuns a outras afeções, logo não são conclusivos.

Outros possíveis diagnósticos incluem colapso da traqueia, pneumotórax, efusão pleural, paralisia da laringe assim como afeções que podem induzir HP, porém sem tal ter acontecido, como insuficiência cardíaca congestiva esquerda ou direita, afeções pulmonares ou dirofilariose (Schrope, 2011).

Exames complementares de diagnóstico

Para averiguar a presença de HP ou de uma doença associada com HP, o médico veterinário pode recorrer a exames sanguíneos, como o hemograma, as análises bioquímicas ou os perfis moleculares, ou imagiológicos, como a radiografia, a ecografia, tomografia axial computadorizada ou ressonância magnética. Outros procedimentos que ajudam no diagnóstico são a electrocardiografia, a lavagem transtraqueal ou broncoalveolar, a biópsia pulmonar, a cateterização cardíaca e a angiografia pulmonar (Schrope, 2011).

O objectivo do diagnóstico de um animal com HP é identificar a etiologia, quantificar a gravidade da HP, evidenciar a disfunção hemodinâmica e ponderar o prognóstico (Kellihan & Stepien, 2010). De seguida, será feita uma abordagem específica destes exames para HP.

Exames sanguíneos

O hemograma e as análises bioquímicas são exames rotineiros usados em medicina veterinária para ajudar o clínico a chegar a um diagnóstico. Embora sejam úteis em variadas doenças, a HP pode não alterar os valores normais. A gasometria arterial pode indicar hipóxia e pode existir policitemia no hemograma no caso de hipóxia crónica marcada (Schrope, 2011; Rich & Rich, 2014).

Os biomarcadores N-terminal da pré-hormona do peptídeo natriurético do tipo B (NT-proBNP) e peptídeo natriurético atrial (ANP) podem ser usados para o diagnóstico da

gravidade de HPA estando acima do nível normal num estado mais avançado contudo é um teste com pouca sensibilidade na deteção de HPA num estágio leve a moderado (Hori et al 2012). Mesmo em medicina humana, ainda não existe nenhum biomarcador sensível o suficiente para rastrear a doença subclínica e tampouco para diagnóstico de HP (Rhodes et al., 2013).

Radiografia

Na radiografia torácica, é possível encontrar evidências sugestivas de HP como a dilatação da artéria pulmonar principal, infiltrados pulmonares, artérias pulmonares parenquimatosas aumentadas e/ou tortuosas ou hipertrofia do ventrículo direito. Contudo, mesmo em casos graves de HP pode não ser visível qualquer alteração (Kellihan & Stepien, 2010; Schroepe, 2011; Bahr, 2013).

Ecocardiografia

A ecocardiografia é o método de rotina em medicina veterinária para o diagnóstico de HP. (Kellihan & Stepien, 2010). Para a deteção desta doença, o melhor método é a cateterização cardíaca direita, contudo o mais usado é a ecocardiografia, por ser menos invasivo e mais económico para o proprietário, sem deixar de ser relativamente fidedigno.

Princípios de ecografia

A ecografia utiliza ondas sonoras de alta frequência pulsáteis que penetram os tecidos do paciente e os ecos de retorno são analisados no computador como imagens seccionais das várias estruturas. Estas ondas são produzidas no transdutor pelos cristais piezoeléctricos, capazes de transformarem a energia eléctrica proveniente do gerador em energia mecânica, ou em ultrassons, e vice-versa, sendo a informação recolhida pelo receptor processada pelo computador.

A propagação do som é afectada pelas propriedades físicas dos tecidos, principalmente pela resistência de um tecido à compressão, que depende da sua densidade e elasticidade, ou rigidez. A velocidade de propagação diminui com o aumento da densidade e com a diminuição da rigidez de um tecido. A densidade de um tecido e a velocidade de propagação do som neste caracteriza a impedância acústica do tecido, que é referente à capacidade de reflexão ou transmissão dos ultrassons. Como a impedância acústica nos diferentes tecidos

moles é muito semelhante, podemos assumir que há uma velocidade de propagação constante, sendo possível o cálculo da profundidade a que estão as estruturas.

A amplitude do eco de retorno é proporcional à diferença na impedância acústica entre dois tecidos e nos tecidos moles esta diferença é pequena, permitindo aceder a estruturas mais profundas. Quando os ultrassons atingem uma interface tecido-ar ou tecido-osso, a diferença de impedância acústica é alta, ocorrendo reflexão exagerada, com formação de artefactos de reverberação e sombra característicos (Mattoon & Nyland, 2015).

Modos de ecografia

Em ecografia, existem três modos de exibição de imagem: o modo A, o modo B e o modo M, sendo apenas os dois últimos usados em ecocardiografia.

O modo A, ou modo amplitude, é o mais simples, em que a origem e a amplitude do eco são representadas por picos provenientes de uma linha base. É mais usado em exames oftalmológicos ou outros em que seja necessário medidas de profundidade precisas.

O modo B, ou modo de brilho, dispõe os ecos de retorno como pontos cuja escala de cinzentos é proporcional à amplitude e cuja posição corresponde à profundidade na qual o eco originou. Neste modo, a sonda encontra-se na zona de cima do monitor e a profundidade aumenta na direção da zona de baixo. O modo B em tempo real permite a visualização e avaliação de diferentes estruturas por um ecografista experiente.

O modo M, ou modo de movimento, mostra a profundidade no eixo vertical e o tempo no eixo horizontal, estando a imagem orientada com a sonda no topo. Este modo é indicado para medições precisas das câmaras cardíacas e das suas paredes assim como avaliação do movimento das paredes cardíacas ou valvular num intervalo de tempo (Mattoon & Nyland, 2015).

Ecografia Doppler

Este exame baseia-se no efeito Doppler, em que a reflexão de uma onda de um objecto em movimento tem uma frequência diferente da onda originalmente emitida, sendo usado em ecografia nas células sanguíneas. O modo Doppler detecta a presença de fluxo sanguíneo, assim como a sua direção, velocidade e perfil dentro dos vasos. Este modo é classificado em Doppler espectral e Doppler de cor, ou uma combinação dos dois, de acordo com a maneira que a informação é apresentada.

O Doppler espectral pode ser de onda contínua ou onda pulsátil e a informação quantitativa é exibida sob a forma de onda num gráfico de velocidade em função do tempo. A diferença entre onda contínua e onda pulsátil reside no cálculo da profundidade do vaso e da velocidade do fluxo. A onda pulsátil analisa a profundidade do vaso, no entanto, não consegue medir velocidades de fluxo acima de, aproximadamente, 2 m/s, o que é possível com a onda contínua (Bonagura & Fuentes, 2015).

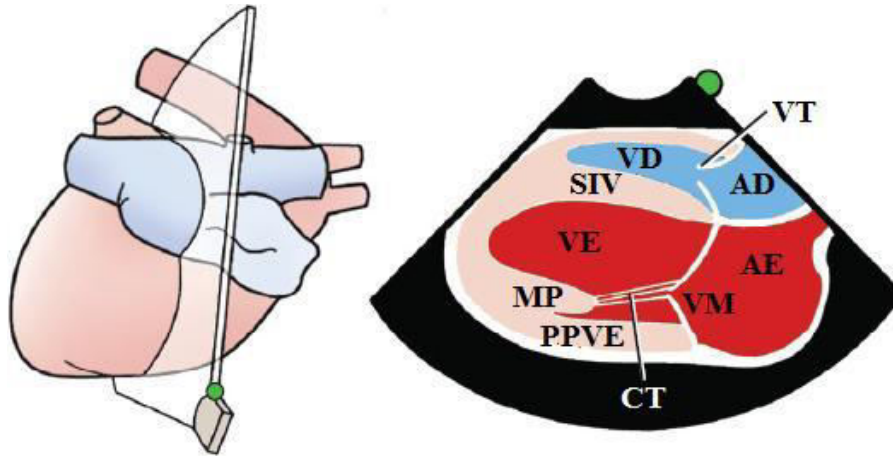
O Doppler de cor usa um mapa de cor sobre o modo B em tempo real para demonstrar a direção do fluxo, de acordo com a cor, e a velocidade relativa das células, de acordo com a saturação. Também existe o Doppler de energia, que também usa um mapa de cor, porém é baseado na concentração de hemácias, sendo mais sensível a fluxos lentos e detecção de vasos pequenos ou a grande profundidade (Mattoon & Nyland, 2015).

Exame ecocardiográfico

O exame ecocardiográfico é usado frequentemente em medicina veterinária caso haja suspeita de alterações cardíacas após recolha de anamnese, realização de exame físico e, quando necessário, exame radiográfico. De seguida é descrito um exemplo de um exame ecocardiográfico, sendo a ordem apresentada variável entre médicos veterinários.

No início do exame, o animal é colocado em decúbito lateral direito e identifica-se a janela acústica por palpação do choque precordial, realizando-se a tricotomia de cada lado do tórax. Os eléctrodos do electrocardiograma são colocados e o médico veterinário posiciona a sonda na janela acústica direita no quarto ou quinto espaço intercostal, dorsalmente ao esterno e abaixo da junção costochondral. Rodando a sonda aproximadamente 30 graus na direção dos ponteiros do relógio com uma angulação dorso-caudal do feixe, obtém-se uma imagem paraesternal direita de eixo longo de quatro câmaras otimizada para o ventrículo esquerdo e os folhetos da válvula mitral (Figura nº7), onde se analisa visualmente a morfologia e o movimento dos átrios e ventrículos, assim como a morfologia e movimento dos folhetos da válvula mitral. Nesta imagem aparecem também os músculos papilares e as cordas tendíneas da VM (Bonagura & Fuentes, 2015). O modo M é usado para retirar medidas do septo interventricular (SIV), do diâmetro interventricular esquerdo (DIVE) e da parede posterior do ventrículo esquerdo (PPVE) na diástole e sístole (Figura nº 8). As medidas diastólicas devem ser feitas entre o começo do complexo QRS e o pico da onda R, antes do ventrículo contrair. As medidas sistólicas podem ser feitas no nadir septal ou entre o nadir septal e a PPVE no máximo da sua espessura.

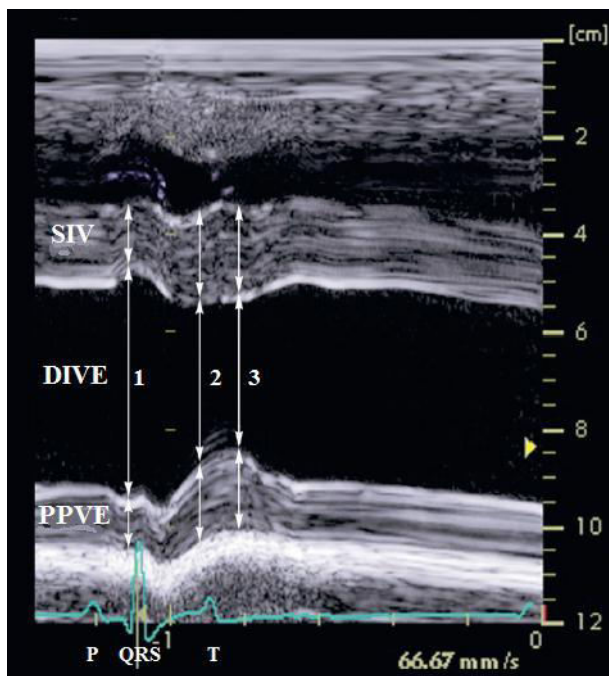
Figura nº 7 - Imagem paraesternal direita de eixo longo com quatro câmaras. Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.



Legenda:

VD - ventrículo direito; AD - átrio direito; VT - válvula tricúspide; SIV - septo interventricular; VE - ventrículo esquerdo; AE - átrio esquerdo; VM - válvula mitral; MP - músculos papilares; PPVE - parede posterior ventrículo esquerdo; CT - cordas tendíneas.

Figura nº 8 - Modo M para medidas do ventrículo esquerdo. Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.



Legenda:

1 - Medidas diastólicas
2 - Medidas sistólicas no nadir septal
3 - Medidas sistólicas entre nadir septal e apogeu da PPVE.

A fração de encurtamento (FE) é calculada com a DIVE diastólica e sistólica:

$$FE(\%) = (DIVEd - DIVEs)/DIVEd \times 100$$

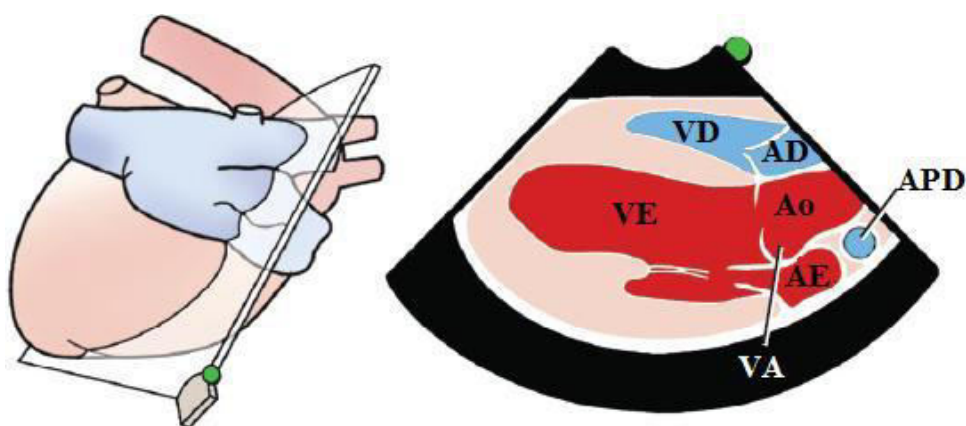
No modo M, ainda se avalia a válvula mitral. Ambos os folhetos são analisados na abertura e fecho, no entanto há um maior foco no folheto anterior (VMA). O movimento da VM é caracterizado por uma abertura diastólica precoce (ponto E) que aproxima a extremidade livre da VMA do septo ventricular, enquanto o folheto posterior (VMP) move-se na direção oposta.

A distância entre o ponto E e o SIV é referido como o ponto E para a separação septal (EPSS) e está inversamente relacionado a fração de ejeção do VE.

O Doppler de cor pode ser usado nesta imagem para verificar se há regurgitação da VM (Bonagura & Fuentes, 2015).

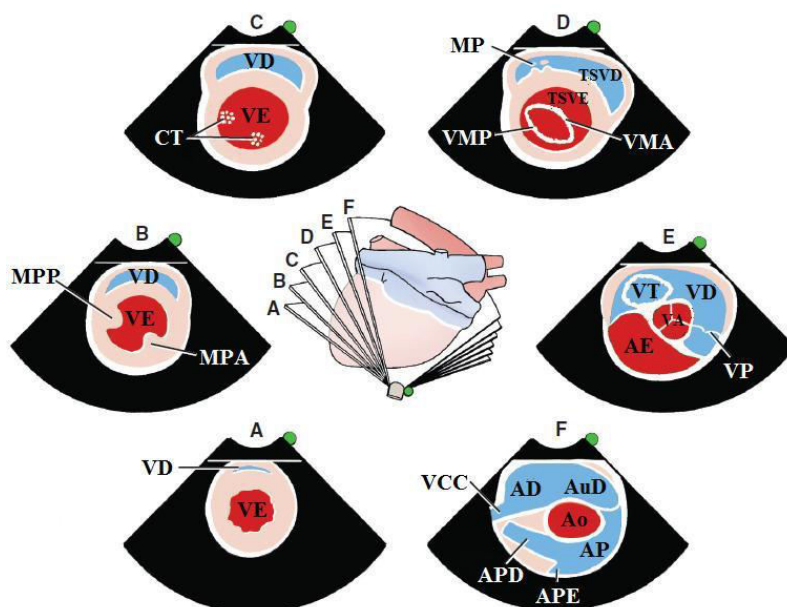
Uma rotação adicional da sonda na direção dos ponteiros do relógio e obtém-se uma imagem paraesternal direita de eixo longo com cinco câmaras, com a visualização da aorta proximal e a válvula aórtica (Figura nº9).

Figura nº 9 - Imagem paraesternal direita de eixo longo com cinco câmaras. Adaptada de Bonaguras & Fuentes, 2015.



Legenda: Ao - Aorta; APD - artéria pulmonar direita; VA - Válvula aórtica.

Figura nº 10 - Imagens paraesternais direitas de eixo curto obtidas com diferentes angulações da sonda, do ápex à base cardíaca (A-F). Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.



Legenda: MPP - músculo papilar posterior; MPA - músculo papilar anterior; VMP - folheto posterior da válvula mitral; VMA - folheto anterior da válvula mitral; TSVE - tracto de saída do ventrículo esquerdo; TSVD - tracto de saída do ventrículo direito; AuD - aurícula direita; APD - artéria pulmonar direita; APE - artéria pulmonar esquerda; VCC - veia cava caudal.

Para mudar imagem para uma paraesternal direita de eixo curto, roda-se a sonda aproximadamente 90 graus na direção dos ponteiros do relógio e avalia-se do ápice à base cardíaca (Figura nº 10).

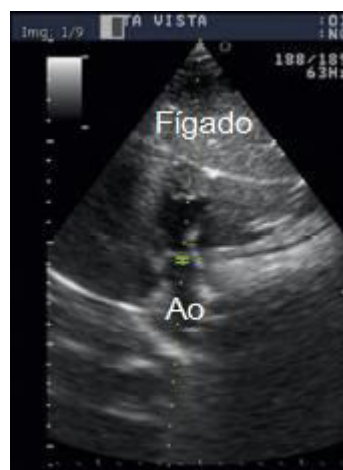
Nas diferentes posições, é possível observar o VE, o VD, os músculos papilares, as cordas tendíneas, os folhetos da VM, a válvula tricúspide, a válvula pulmonar, a aorta e os folhetos da sua válvula, a AE, AD, a aurícula direita, a veia cava caudal e as artéria pulmonar e as ramificações esquerda e direita. É importante analisar a morfologia destas estruturas em cada posição (Bonagura & Fuentes, 2015).

Na posição em que se visualiza a AE e a Ao com os três folhetos, é medido o diâmetro de cada uma e calculado o rácio AE:Ao.

Virando a sonda mais para a base cardíaca, quando se obtém a artéria pulmonar na imagem, usa-se o Doppler espectral de onda pulsátil para avaliar o fluxo da válvula pulmonar e medir a sua velocidade máxima.

Para a medição da velocidade na aorta proximal, a sonda deve ser colocada abaixo do xifóide do paciente, de modo a ficar alinhada com o vaso. Na imagem, observa-se o fígado e a aorta (Figura nº 11).

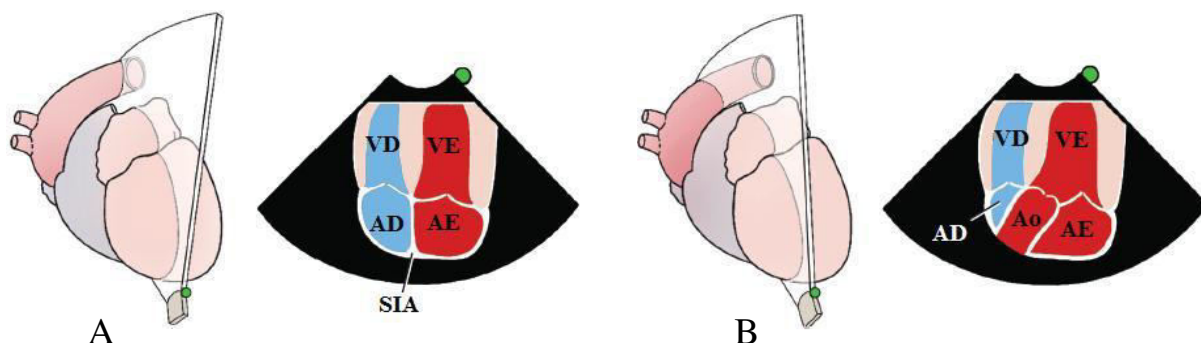
Figura nº 11 - Vista subcostal da área da válvula aórtica. Adaptado de Chetboul et al., 2016.



Para o seguimento do exame, o animal deve ser colocado em decúbito lateral esquerdo e os eléctrodos devem ser colocados novamente. A sonda é posicionada caudoventralmente ou ligeiramente caudal ao choque precordial depois rodada no sentido dos ponteiros do relógio cerca de 15 graus seguida de angulação craniodorsal para se obter uma imagem apical esquerda de quatro câmaras (Figura nº 12 - A). Analisa-se o tamanho dos ventrículos e a sua função, aplica-se o Doppler de cor para verificar se há regurgitação das válvulas atrioventriculares e usa-se o Doppler espectral de onda continua no fluxo das válvulas AV e, se existir, no fluxo de regurgitação das válvulas AV. Inclinando a sonda cranialmente, obtém-

se uma imagem de cinco câmaras, com a aorta proximal e a válvula aórtica, o que permite analisar a sua morfologia e funcionamento (Figura nº 12 - B). Com o Doppler de cor, verifica-se se há regurgitação aórtica e, caso haja, mede-se o fluxo com o Doppler espectral de onda contínua (Bonagura & Fuentes, 2015).

Figura nº 12 - A - Imagem paraesternal esquerda de eixo curto com quatro câmaras; B - Imagem paraesternal esquerda de eixo curto com cinco câmaras. Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.



Legenda: SIA - septo interatrial.

Diagnóstico de HP

Para confirmar a HP através de ecocardiografia, é mais frequentemente usada a equação Bernoulli simplificada aplicada no fluxo de regurgitação da válvula tricúspide:

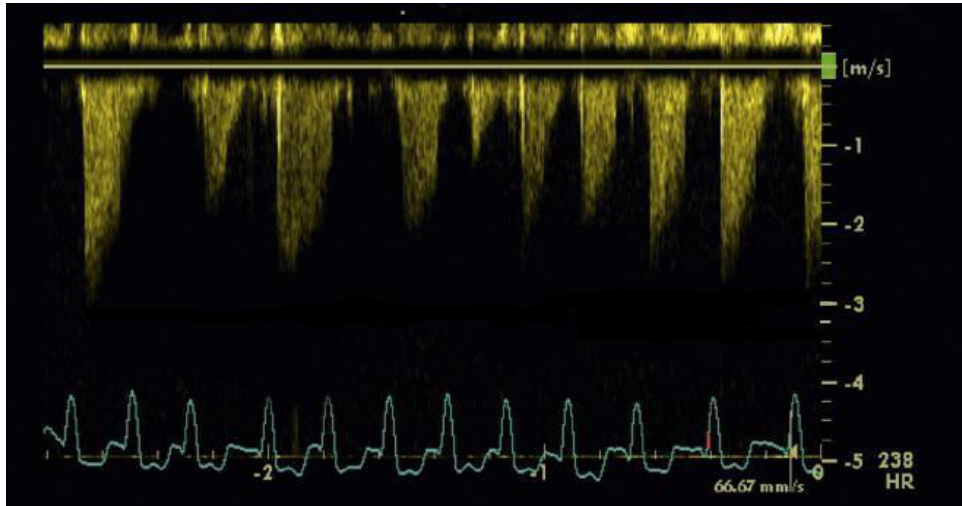
$$\Delta P_{\text{sistólica}} = P_{\text{sistólica ventrículo direito}} - P_{\text{átrio direito}} = 4(V_{\text{RT}})^2 \text{ ou } P_{\text{sistólica VD}} = 4(V_{\text{RT}})^2 + P_{\text{AD}}$$

A PPA sistólica pode ser admitida como semelhante à pressão sistólica do VD caso não haja estenose pulmonar.

A pressão do AD fisiologicamente é inferior ou igual 5 mmHg, não existindo dilatação do AD ou colapso da veia cava com a inspiração; aumenta para 10 mmHg quando há dilatação do átrio e a veia cava só colapsa 50% aproximadamente; e para 15 mmHg quando há dilatação do AD, a veia cava não colapsa na respiração e temos o aparecimento dos primeiros sinais de ICC direita (Boon, 2011; Chetboul, 2015).

A velocidade máxima da regurgitação da VT é medida com o modo Doppler espectral de onda contínua, que permite a medição de velocidades altas (Boon, 2011). Para uma boa avaliação da V_{RT} , é necessário a presença e identificação da RT, uma orientação ótima do feixe de ultrassons de modo a ficar paralelo ao fluxo de RT e a reprodução de um perfil de fluxo de qualidade apropriada ao reconhecimento dos picos (Soydan et al., 2015). Um bom perfil deve ter um formato parabólico e englobar pelo menos metade da sístole (Figura nº 13) (Boon, 2011).

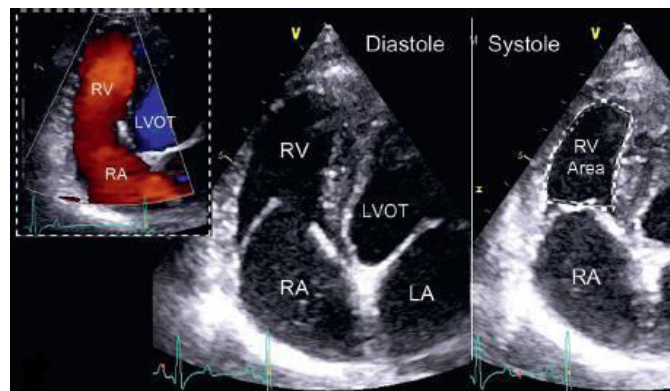
Figura nº 13 - Fluxo de RT no modo Doppler contínuo. Adaptado de Chetboul et al., 2016.



A melhor posição para observação da RT é com o paciente em decúbito esquerdo, com a sonda posicionada intercostal e caudalmente ao coração, de modo a obter uma imagem esquerda apical de eixo longo modificada mostrando 4 câmaras e usa-se primeiro o modo de Doppler de cor para confirmação do fluxo RT (Figura nº 14) e depois o Doppler espectral de onda contínua para medição da velocidade do fluxo (Bonagura & Fuentes, 2015).

Quando estas condições se reúnem, a velocidade máxima da RT deve ser ≥ 2.5 -2.8 m/s para se considerar acima do normal (Johnson et al., 1999; Serres et al., 2006b; Serres et al., 2007; Paradies et al., 2014).

Figura nº 14 - Imagem apical esquerda de eixo longo com 4 câmaras modificada num cão normal. Adaptado de Bonagura & Fuentes, 2015.



Legenda: LA - átrio esquerdo; LVOT - fluxo de saída do ventrículo direito; RA - átrio direito; RV - ventrículo direito.

Para a determinação da PPA diastólica, o método utilizado é, como na PPA sistólica, a equação de Bernoulli simplificada, mas aplicada ao fluxo de regurgitação da artéria pulmonar (RP) no final da diástole (Chetboul, 2015):

$$\Delta P_{\text{diastólica}} = PPA_{\text{d}} - P_{\text{VD}} = 4(V_{\text{RP}})^2$$

A P_{VD} é considerada 0 na ausência de ICC (Bonagura & Fuentes, 2015). Para identificação e medição de V_{RP} , usa-se o modo Doppler de cor e Doppler de onda contínua numa imagem direita do eixo curto de modo a ser visível o tracto de saída do VD (Bonagura & Fuentes, 2015).

A V_{RP} considera-se acima do normal em valores $\geq 2-2.2$ m/s (Johnson et al., 1999; Serres et al., 2006b; Paradies et al., 2014). Após o cálculo da PPAs, os pacientes podem ser categorizados como tendo HP ligeira, quando entre 30 a 50 mmHg; moderada, quando entre 51-75 mmHg, e grave, quando acima de 75 mmHg (Johnson et al., 1999; Serres et al., 2006b; Paradies et al., 2014). Apesar de largamente utilizado no diagnóstico de HP, o cálculo indirecto da pressão pulmonar pode não ser fiável.

Foi reportado por Soydan e a sua equipa em 2015 que, de maneira similar em medicina humana, o uso do gradiente de pressão da regurgitação da tricúspide (RT) no seu pico pode levar a inexatidão no diagnóstico e na classificação da gravidade. Também foi descrito, aquando do uso de ecografia, havia uma tendência para subvalorizar a PPA, apesar de ocorrer nalguns pacientes sobrevalorização, em relação ao valor obtido através de cateterização cardíaca direita.

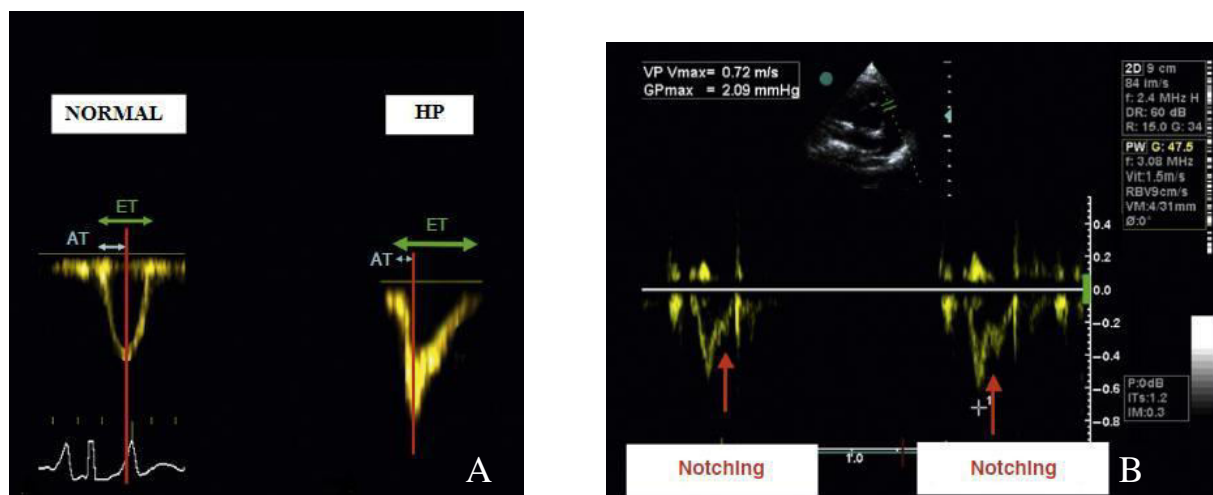
No restante exame ecográfico, podem também ser descobertas outras alterações sugestivas de HP. O modo Doppler espectral pode detectar sinais indirectos de HP, principalmente no perfil do fluxo da artéria pulmonar.

O perfil normal é caracterizado por um gráfico de área em forma de V simétrico com um pico ligeiramente arredondado, em que o tempo de aceleração (TA) é igual a metade do tempo de ejeção (TE). Com a HP, a forma o gráfico muda: o pico fica mais aguçado e o TA diminui, assim como o rácio TA:TE, sendo que a velocidade máxima é atingida mais cedo. No perfil, pode também existir um “ressalto”, ou *notching*, correspondente ao fecho parcial dos folhetos da VP durante a sístole e, com a presença de HP considerável, uma diminuição da velocidade máxima, por vezes com reversão da direção do fluxo no final da sístole (Figura nº 15).

A HP pode também ser acompanhada por um aumento no Tei “index” da performance do miocárdio do ventrículo direito, definido pela soma do tempo de contração isovolumétrica direita (TCID) e tempo de relaxamento isovolumétrico direito (TRID) a dividir pelo TE (Chetboul, 2015).

Em 2014, foi proposto por Escalda o uso do Tei “index”, com a avaliação conjunta do rácio TA:TE e TE, como novo critério de diagnóstico, tendo em conta que a utilidade deste método foi estudada, mais recentemente por Paradies e outros no mesmo ano.

Figura nº 15- A. Comparação entre os perfis do fluxo da artéria pulmonar normal; B. Notching num perfil de fluxo da artéria pulmonar num cão com HP. Adaptado de Chetboul, 2015.



A presença de HP e a sua gravidade também pode ser avaliada indirectamente pela identificação de alterações nos modos B e M que podem aparecer com a progressão da doença.

A primeira das alterações que pode ser observada é a dilatação da artéria pulmonar principal e dos seus dois ramos, associada normalmente com a dilatação do tracto de saída do ventrículo direito. (Chetboul, 2015).

A seguinte é o prolapso da válvula pulmonar, mas não está presente em todos os casos e não é patognómico (Serres et al., 2007; Chetboul, 2015). A hipertrofia e/ou dilatação ventricular direita com o estreitamento do septo interventricular ou a presença de movimento paradoxal do septo verifica-se quando a pressão no VD iguala ou supera a pressão do VE, respectivamente.

As alterações do VD podem ser acompanhadas pela diminuição da câmara do ventrículo esquerdo secundária à diminuição da pré-carga e estreitamento do septo interventricular. Posteriormente, ocorre dilatação do átrio direito, em conjunto com um provável colapso da válvula tricúspide durante a sístole. A HP acaba por resultar em ICC direita, com dilatação da veia cava caudal e do sistema venoso suprahepático, levando depois ao aparecimento de ascite.

Outras possíveis mudanças ecográficas associadas com HP incluem: diminuição do declive da recta de fração de ejeção do folheto anterior da VM, devido a uma diminuição do débito cardíaco, e movimento sistólico anterior da VM (Chetboul, 2015).

Cateterização cardíaca e angiografia pulmonar

A cateterização cardíaca é o melhor procedimento para a detecção de HP, contudo trata-se de um método invasivo. É introduzido no animal um cateter hemodinâmico no átrio direito, ventrículo direito e na artéria pulmonar principal de modo a obter valores directos de PPA sistólica, diastólica e média, assim como a pressão em cunha da artéria pulmonar para detectar HPV (Kellihan & Stepien, 2010).

Electrocardiograma

A sua análise pode suportar a suspeita de HP no paciente. Neste exame pode ser detectado um desvio direito do eixo cardíaco ou outras alterações associadas com o aumento do coração direito (Kellihan & Stepien, 2010).

Tratamento

O objectivo é tratar as causas subjacentes, visto que muito raramente se trata de hipertensão pulmonar idiopática, e gerir as sequelas, como ICC, assim como aliviar a HP e melhorar a qualidade de vida do paciente (Kellihan & Stepien, 2010).

Os medicamentos para manejo da HP no paciente são focados no desequilíbrio existente de agentes vasoconstritores e vasodilatadores na rede capilar pulmonar. Actualmente, os vasodilatadores específicos para artérias aprovados para o tratamento de HP em medicina humana distribuem-se por três grupos distintos: prostaglandina I₂ e prostanóides, antagonistas dos receptores de endotelina e inibidores de fosfodiesterase (PDE) (Yuan et al., 2011; Hori et al., 2014).

Prostaglandina I₂ e prostanóides

A prostaglandina I₂ (PGI₂), também conhecida por prostaciclina, é produzida nas células endoteliais e é um metabolito de ácido araquidónico. Esta molécula e os seus análogos (prostanoides) são potentes vasodilatadores, antitrombóticos, anti-proliferativos e anti-inflamatórios.

Em medicina humana, a administração de prostanóides, como epoprostenol, teprostinil e iloprost, é um dos pilares de tratamento da HP. Contudo, em medicina veterinária são um

método inverosímil, devido ao modo de administração. O epoprostenol é administrado IV em infusão contínua por um cateter venoso central com uma bomba ambulatoria. O teprostinil também é administrado IV ou em injeções SC frequentes. O iloprost é administrado por inalação e tem de ser tomado 6 a 12 vezes diariamente. Em alguns países já existem prostanóides para administração *per os* (Kelliham & Stepien, 2010; Yuan et al., 2011).

Antagonistas dos receptores de endotelina

Na HP do ser humano, a remoção de ET-1 da vasculatura pulmonar está diminuída e os níveis plasmáticos estão correlacionados com a gravidade e o prognóstico desta doença. Os medicamentos usados com base neste conhecimento visam bloquear os receptores ET_A e ET_B caso sejam não selectivos, como o bosentan, ou só os receptores ET_A caso sejam selectivos, como o sitaxsentan e o ambrisentan.

Em medicina veterinária, o custo destes medicamentos impede a sua utilização nos pacientes, para além dos seus efeitos estarem pouco estudados no cão com HP (Kim et al., 2000; Kelliham & Stepien, 2010; Yuan et al., 2011).

Inibidores de fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDE) são enzimas que inactivam o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), ambos mediadores de vasodilatação e inibição da proliferação celular e activados respectivamente pelo óxido nítrico (NO) e pela PGI₂. As PDE dividem-se por onze famílias diferentes e as do tipo 5 são altamente selectivas para o GMPc. Nesta classe de medicamentos, temos inibidores selectivos para PDE5 e outras famílias e inibidores não selectivos (Kelliham & Stepien, 2010; Yuan et al., 2011).

Os inibidores de PDE5 disponíveis neste momento para uso em medicina humana são o sildenafil, o vardenafil e o tadalafil (Hori et al., 2014). O sildenafil é dos três o mais utilizado no tratamento de HP em cães (Bach et al., 2006; Kellum & Stepien, 2007; Brown et al., 2010). Porém, o sildenafil tem uma semivida de 4-5 horas e requer administração TID, logo tem sido estudado o uso de tadalafil visto ter uma semivida de 17,5 horas, o que permite uma dosagem SID, e foram demonstrados resultados promissores (Serres et al., 2006a; Hori et al., 2014).

Outros inibidores selectivos incluem os substratos de óxido nítrico, que promovem a síntese de NO, e os agentes de sensibilização de cálcio, que são selectivos para as PDE3,

promovendo vasodilatação e efeitos inotrópicos positivos, o que pode atenuar a HP, principalmente quando associada a doença cardíaca esquerda (Kellihan & Stepien, 2010).

Os inibidores não selectivos atingem os PDE 3, 4 e 5 e o mais usado é a teofilina, no entanto a sua utilização não é frequente por se tratar de um fraco inibidor de PDE. Outros vasodilatadores não selectivos incluem os bloqueadores de canais de cálcio, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), a hidralazina, e o nitroprussiato de sódio, cujo uso pode resultar em efeitos secundários adversos (Kellihan & Stepien, 2010).

Yorkshire Terrier

O Yorkshire Terrier é uma raça originária da Escócia e antigamente os cães desta raça eram usados como caçadores de ratos. Foi reconhecida como raça pelo Clube do Canil de Inglaterra em 1886. Trata-se de uma raça de porte pequeno, mais especificamente *toy*, sendo que o peso normal situa-se abaixo dos 7 Kg. É um cão robusto e energético que tem tendência a desafiar cães maiores, o que pode resultar em ferimentos graves apenas resolvidos com cirurgia (Clark, 2014).

Objectivos do desenho experimental

O presente estudo foi realizado de modo a averiguar a prevalência de HP em cães pertencentes a raça Yorkshire Terrier, analisar os parâmetros ecocardiográficos associados, nomeadamente o perfil de fluxo da artéria pulmonar, e comparar as conclusões com as obtidas em estudos similares anteriores. Os dados também foram submetidos a um método estatístico recentemente estudado em Medicina, denominado uma árvore de decisão *Fast and Frugal*, que deteta, com maior acuidade, os animais positivos do grupo de teste, com base em 2 e 3 variáveis.

Materiais e métodos

Amostra

Este estudo teve por base ecocardiografias efectuadas entre 28 de Junho de 2014 e 15 de Outubro de 2015, período no qual foram submetidos a exame 39 cães de raça Yorkshire Terrier, provenientes da zona de Grande Lisboa e Setúbal. As ecocardiografias foram realizadas pelo Dr. Pedro Parreira, com um ecógrafo portátil GE modelo Vivid E e sonda sectorial 6S RS, cuja frequência varia entre 2.7 e 8.0 MHz. Os dados referentes à anamnese de cada animal foram disponibilizados pelas respectivas clínicas onde foram seguidos. Para a identificação de HP, recorreu-se ao modo B na posição paraesternal esquerda para determinação do tamanho do átrio direito e ao modo Doppler contínuo, através do qual foi analisada a velocidade do fluxo de regurgitação da válvula tricúspide (VRT). Nestes parâmetros, foram diagnosticados compatíveis com HP os pacientes cujos valores de VRT iguaissem ou superassem os 2,8 m/s, ou os 2,5 m/s caso a velocidade da artéria pulmonar fosse igual ou inferior a 0,85 m/s ou, cujo gradiente de pressão entre o AD e o VD fosse superior a 25 mmHg, conforme a equação de Bernoulli simplificada, atendendo a que a pressão do AD fosse, de acordo com o aumento de dimensão, 5, 10 ou 15 mmHg, aproximadamente. Ainda foram recolhidas as dimensões relativas à área e volume do átrio direito. Também foi estudada a velocidade da artéria pulmonar e o TA:TE da artéria pulmonar, recorrendo-se à medição de ambas. Para a seleção do grupo de controlo, foram considerados os pacientes sem afeções cardíacas evidentes ao exame ecocardiográfico.

Ecocardiografia

O exame ecocardiográfico foi realizado com o animal em decúbito com monitorização constante de ECG. A velocidade da pulmonar, assim como os tempos de aceleração e de ejeção, foram medidos em decúbito lateral direito na vista paraesternal direito de eixo curto perto da base cardíaca com Doppler espectral de onda pulsátil. A velocidade de regurgitação da tricúspide, a área e volume do átrio direito foram medidos em decúbito lateral esquerdo, na vista paraesternal esquerda de eixo longo com quatro câmaras. As dimensões do átrio direito foram retiradas no momento de enchimento atrial máximo, no final da sístole ventricular, antes da abertura das válvulas atrioventriculares. A VRT só foi obtida em animais com refluxo identificável por Doppler de cor. Tratando-se de ecocardiografias referenciadas por colegas, houve um exame completo em todos os pacientes, para além das medições referidas. Todos os exames foram feitos de igual maneira.

Análise estatística

O programa utilizado para análise estatística foi o R i384, versão 3.2.4. Para caracterizar a distribuição das variáveis, foi usado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, com 95% de significância, e para comparação de variáveis entre o grupo de teste e o grupo de controlo recorreu-se a testes T para amostras independentes para variáveis com distribuição normal e testes Mann-Whitney U para as restantes, com 95% de significância. As medidas de TA e TE foram submetidas a uma análise ROC (Receiver Operating Characteristic) e, juntamente com o rácio AE:Ao, a uma árvore de decisão *Fast and Frugal*.

Resultados

Os animais analisados tinham idades entre 1 e 16 anos de idade, sendo a média aproximadamente 10,59 e a mediana 12 anos. O peso estava compreendido entre 1,2 e 10,4 Kg, sendo a média de aproximadamente 4,16 Kg e a mediana 3,9 Kg. Nas tabelas presentes no anexo 2 podem ser consultados os valores recolhidos de cada animal.

Dos 39 animais vistos, 12 apresentaram uma velocidade de regurgitação da tricúspide igual ou superior a 2,5 m/s e 8 igual ou superior a 2,8 m/s. Dos 27 animais que não atingiram este valor, 2 foram excluídos do grupo de controlo por alterações dos valores cardíacos esquerdos (avaliação das dimensões do ventrículo esquerdo, rácio AE:Ao e velocidade de regurgitação

da válvula mitral), sendo os restantes animais saudáveis. O grupo de teste foi então formado por 12 animais e o grupo de controlo por 25 animais, com um rácio aproximado de 1/2.

Na amostra, foi verificada a distribuição de cada variável. A idade e peso apresentaram uma distribuição não normal. Nas medidas realizadas no modo M do ventrículo esquerdo, SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE apresentaram uma distribuição normal e as restantes não (DIVED, PPVED, VDF). O rácio AE:Ao e a frequência cardíaca tiveram uma distribuição normal. No modo Doppler, verificou-se que apenas o gradiente de pressão da RT não tinha distribuição normal, sendo que a velocidade máxima da AP, gradiente de pressão máximo da AP, TA e TE da AP, rácio TA:TE e velocidade máxima da RT tiveram. Nas dimensões do átrio direito, área, diâmetro, área elíptica e volume não apresentaram distribuição normal, enquanto a altura sim. Os histogramas de distribuição podem ser analisados no anexo III.

No grupo de controlo, as médias de idade e peso foram, respectivamente, 9 anos e 3,9 Kg e, no grupo de teste, a idade média foi de 13,4 anos e o peso médio 4,1 Kg. Quanto às medidas recolhidas no modo M do ventrículo esquerdo, a média e desvio-padrão dos SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE encontram-se nas tabelas nº 2 e 3 e a mediana e 1º e 3º quartil da DIVED, PPVED e VDF nas tabelas nº3 e 4. Nas tabelas nº5 e 6, estão descritos a média e desvio-padrão da frequência cardíaca e do rácio AE:Ao.

Tabela nº 2 - Média e desvio-padrão dos SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE do grupo de controlo.

	Média	Desvio-padrão
SIVd	0,648	0,177
SIVs	0,919	0,208
DIVEs	1,031	0,302
PPVEs	0,965	0,261
VSF	2,609	1,481
FE	82,031	9,262

Tabela nº 3 - Média e desvio-padrão dos SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE do grupo de teste.

	Média	Desvio-padrão
SIVd	0,729	0,216
SIVs	1,027	0,278
DIVEs	0,901	0,443
PPVEs	1,006	0,285
VSF	2,287	2,276
FE	84,498	10,214

Tabela nº 4 - Mediana, 1º e 3º quartis dos DIVED, PPVED e VDF do grupo de controlo.

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
DIVED	2,120	1,950	2,320
PPVED	0,560	0,500	0,630
VDF	14,68	11,91	18,49

Tabela nº 5 - Mediana, 1º e 3º quartis dos DIVED, PPVED e VDF do grupo de teste.

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
DIVED	1,745	1,292	2,105
PPVED	0,630	0,558	0,650
VDF	8,97	4,12	14,58

Tabela nº 7 - Média e desvio-padrão da FC e AE:Ao do grupo de controlo.

	Média	Desvio-padrão
FC	130,48	34,213
AE:Ao	1,482	0,271

Tabela nº 6 - Média e desvio-padrão da FC e AE:Ao do grupo de teste.

	Média	Desvio-padrão
FC	133,5	29,929
AE:Ao	1,568	0,308

As medições feitas com o modo Doppler não foram pertinentes no exame em todos os animais e apenas foram obtidas no grupo de controlo a velocidade máxima e o gradiente de pressão da veia pulmonar e o seu tempo de aceleração e ejeção. A média e desvio-padrão destes valores são observáveis na tabela nº8. Contudo, no grupo teste, para além da velocidade máxima, gradiente de pressão da válvula pulmonar, tempo de aceleração e ejeção, também foram incluídas a velocidade máxima e gradiente de pressão da regurgitação da tricúspide. A média e desvio-padrão estão na tabela nº9, excepto para o gradiente de pressão da RT, cuja mediana e 1º e 3º quartis encontram-se na tabela nº10.

Tabela nº 8 - Média e desvio-padrão de medidas da VP do grupo de controlo.

	Média	Desvio-padrão
Vmax VP	1,001	0,159
Grad.max VP	4,110	1,272
TA	62,388	18,071
TE	175,907	33,182
TA:TE	0,360	0,101

Tabela nº 9 - - Média e desvio-padrão de medidas da VP e Vmax RT do grupo de teste.

	Média	Desvio-padrão
Vmax VP	0,835	0,143
Grad.max VP	2,858	1,042
TA	48,255	14,331
TE	171,368	33,964
TA:TE	0,291	0,088
Vmax RT	3,376	0,947

Tabela nº 10 - Mediana e 1º e 3º quartis do Grad.max RT no grupo de teste.

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
Grad.max RT	34,23	30,38	51,39

Tabela nº 11 - Mediana e 1º e 3º quartis de dimensões do AD do grupo de controlo.

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
Área	1,86	1,57	2,23
Diâmetro	1,820	1,660	1,980
Área elíptica	1,926	1,706	2,348
Volume	1,759	1,396	2,364

Tabela nº 12 - Mediana e 1º e 3º quartis de dimensões do AD do grupo de teste.

	Mediana	1º Quartil	3º Quartil
Área	1,820	1,630	2,655
Diâmetro	1,920	1,710	2,200
Área elíptica	1,935	1,793	3,018
Volume	1,848	1,491	3,735

Tabela nº 13 - Média e desvio-padrão da altura do AD no grupo de controlo.

	Média	Desvio-padrão
Altura	1,364	0,176

Tabela nº 14 - Média e desvio-padrão da altura do AD no grupo de teste.

	Média	Desvio-padrão
Altura	1,516	0,425

No modo B, foi avaliada e medida a dimensão do átrio direito no momento anterior à aberturas das válvulas aórtica e pulmonar. A mediana e 1º e 3º quartis da área, diâmetro, área elíptica e volume encontram-se nas tabelas nº11 e 12. A média e desvio-padrão da altura estão nas tabelas nº 13 e 14.

Entre grupos, as variáveis foram comparadas e foi analisada a existência ou não de uma diferença significativa entre grupos, num intervalo de 95% de certeza. Os resultados para medidas do VE encontram-se nas tabelas nº 15 e 16, para FC e AE:Ao na tabela nº17, para medidas obtidas com Doppler na tabela nº18 e para dimensões do átrio direito nas tabelas nº19 e 20.

Tabela nº 15 - Teste-t de amostras independentes de SIVd, SIVs, DIVEs, PPVEs, VSF e FE.

	t	df	p-value
SIVd	-1,127	18,408	0,2742
SIVs	-1,1925	17,132	0,2493
DIVEs	0,9186	16,089	0,3719
PPVEs	-0,42094	20,143	0,6783
VSF	0,44694	15,629	0,661
FE	-0,70825	19,97	0,487

Tabela nº 16 - Teste-U de Mann-Whitney de DIVEd, PPVEd e VDF.

	W	p-value
DIVEd	204	0,08253
PPVEd	113	0,2354
VDF	204	0,08259

Tabela nº 18 - Teste-t de amostras independentes de FC e AE:Ao.

	t	df	p-value
FC	-0,27402	24,677	0,7863
AE:Ao	-0,82524	19,495	0,4192

Tabela nº 19 - Teste-U de Mann-Whitney de dimensões do AD.

	W	p-value
Área	126	0,7056
Diâmetro	109,5	0,3448
Área elíptica	116	0,4766
Volume	116	0,4766

Tabela nº 17 - Teste-t de amostras independentes de medidas da VP.

	t	df	p-value
Vmax	3,1843	24,017	0,003987
Grad.max	3,1789	26,217	0,003772
TA	2,5727	26,992	0,01591
TE	0,38341	21,336	0,7052
TA:TE	2,1539	24,632	0,04123

Tabela nº 20 - Teste-t de amostras independentes de altura do AD.

	t	df	p-value
Altura	-1,1444	11,541	0,2756

Discussão

No paciente canino, um diagnóstico compatível com hipertensão pulmonar realiza-se maioritariamente com base na velocidade máxima de regurgitação da válvula tricúspide, tendo também em conta a anamnese e a morfologia do coração na ecografia. Na divisão em grupos controlo e teste, a velocidade máxima da RT foi estabelecida $\geq 2,5$ m/s, apesar de outros estudos estabelecerem $\geq 2,8$ m/s. No entanto, nesta amostra os animais entre 2,5 e 2,8 m/s apresentavam velocidades da artéria pulmonar $\geq 2,2$ m/s (Johnson et al., 1999). Visto que a avaliação da VRT pode sobrevalorizar ou subvalorizar o número de pacientes que sofrem de facto de HP (Soydan et al., 2015), o valor obtido deve ser sempre correlacionado com a anamnese e outros parâmetros ecográficos. Existem outros métodos mais fiáveis, como a cateterização cardíaca, para obtenção de um diagnóstico definitivo. Este teste, apesar de ser o melhor processo para identificação de HP, requiere anestesia geral e é invasivo, logo apresenta um risco maior para o animal e é muito mais dispendioso para o proprietário. Por estas razões, raramente é realizado na prática clínica (Soydan et al., 2015).

Para a raça Yorkshire Terrier, não foi possível obter estudos com valores de referência específicos no que respeita às medidas recolhidas na ecocardiografia.

Morfologia do coração esquerdo e frequência cardíaca

O grupo de teste e o grupo de controlo não apresentaram uma diferença significativa nas medidas relativas ao ventrículo esquerdo, o que parece indicar que os animais afectados por hipertensão pulmonar neste estudo podem não ter desenvolvido alterações relevantes no coração esquerdo. Comparando com os valores de referência de cães de pequeno porte obtidos em outros estudos, nomeadamente cães da raça Caniche Miniatura (Morrison et al., 1992 e Yamato et al., 2006) e West Highland White Terrier (Baade et al., 2002), os animais da amostra recolhida encontram-se dentro da normalidade. Em estudos com valores de referência por peso (Gonçalves et al., 2002, Cornell et al., 2004), também não divergiram dos valores referidos.

A frequência cardíaca, sendo um parâmetro com um largo intervalo de normalidade e cujo valor aumenta em situações de *stress*, como o inerente à imobilização sem sedação, teve os resultados esperados. A amostra revelou ter valores altos, mas sem ultrapassar o limite de normalidade, cerca de 180 bpm, e não existe uma variação significativa entre o grupo de controlo e o grupo teste.

Rácio AE:Ao

A amostra demonstrou, tanto no grupo controlo como no de teste, valores abaixo do normal segundo O'Grady e outros, 1986 (1.80–2.94) e acima do normal segundo Boon et al., 1983 (0.95 ± 0.15) e, mais recentemente, Chetboul et al., 2005 (0.90 ± 0.11). Se nos baseássemos no estudo mais recente, seria indicativo que grande parte dos animais do grupo de controlo poderia ter algum grau de dilatação do átrio esquerdo, justificado pela idade média avançada neste grupo. No grupo de teste, seria expectável encontrar rácio AE:Ao aumentado. A dilatação do AE é uma das consequências de DDVM, uma doença frequente em cães de raças pequenas e uma das causas de HP (Abbott, 2008).

Não existe uma divergência expressiva entre os valores retirados de cada grupo.

Perfil do fluxo da artéria pulmonar

O grupo de controlo apresentava valores dentro do intervalo de referência providenciado por Chetboul et al., 2005 para velocidade máxima (1.05 ± 0.19) e também acima dos valores propostos em 2006 por Schober e Baade para TA e rácio TA:TE para cães de raça West Highland White terrier com HP ($TA \leq 58$ ms, com sensibilidade de 88% e especificidade de

80%, e rácio TA:TE $\leq 0,31$, com sensibilidade de 73% e especificidade de 87%). O grupo de teste, por outro lado, revelou valores alterados em comparação com outros estudos.

No grupo de controlo as médias foram para velocidade máxima da VP, TA e TA:TE, respectivamente, 1,001 m/s, 65,388 ms e 0,360. No grupo de teste, foram 0,835 m/s, 48,255 ms e 0,291.

Nestas variáveis, verificou-se que entre grupos existe uma probabilidade significativa (aproximadamente 96%) de que as diferenças nas medições demarquem o grupo de teste como sofrendo de uma diminuição da velocidade máxima da artéria pulmonar, diminuição de TA e, consequentemente, diminuição do rácio TA:TE.

Estes três parâmetros estão interligados e a sua relação é melhor representada no perfil de fluxo da artéria pulmonar obtido por Doppler de onda pulsátil.

Na HP, existe aumento da pressão a jusante do coração e, considerando que a pré-carga se mantém, numa primeira fase o ventrículo direito consegue compensar este aumento de pressão, mantendo-se o perfil de fluxo. À medida que o processo vai evoluindo a capacidade sistólica do ventrículo direito também vai diminuindo, levando a uma diminuição da velocidade máxima e a atingir-se o pico de velocidade mais cedo, e o tempo de ejeção aumenta. Como tal, o tempo necessário para o fluxo direito atingir a velocidade máxima diminui, assim como o rácio entre TA e TE.

Num animal saudável, o perfil tem forma de um “V” simétrico com um pico ligeiramente arredondado, em que o tempo de aceleração é igual a metade do tempo de ejeção (tipo I) (Figura nº16). Em cães com HP, o perfil apresenta-se com uma rápida aceleração e um tempo de ejeção aumentado (tipo II) (Figura nº17) e, em casos mais graves, com *notching* (tipo III) (Figura nº18) (Johnson et al., 1999).

Figura nº 16 - Perfil tipo I.

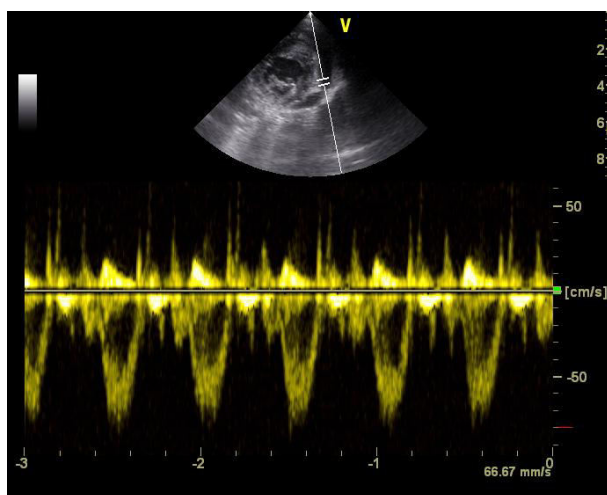


Figura nº 17 - Perfil tipo II.

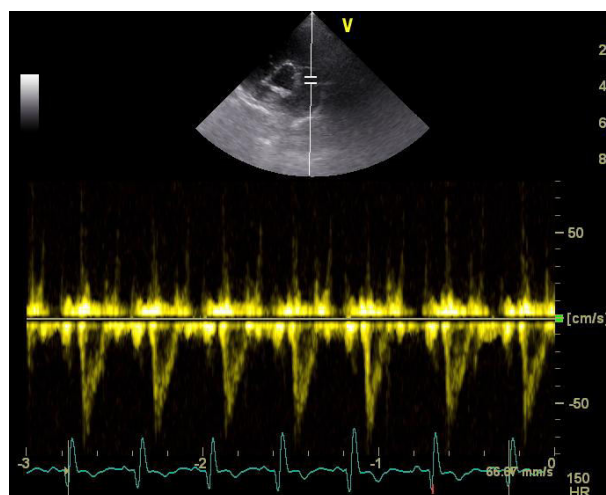
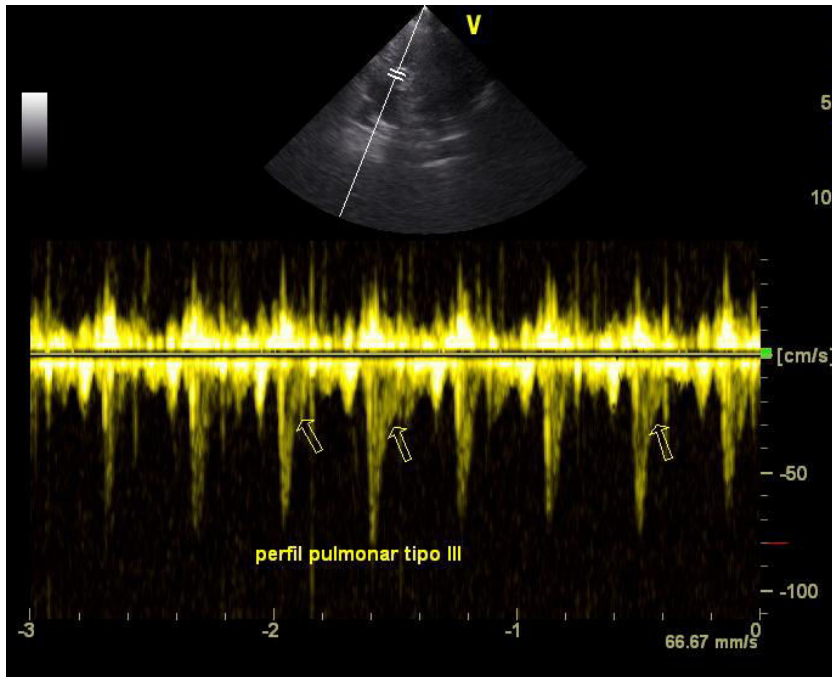


Figura nº 18 - Perfil tipo III.



Os resultados obtidos no estudo do perfil da velocidade da artéria pulmonar corroboram o estudo de Schober e Baade, porém, deve-se ter em conta que a amostra é composta por uma raça diferente (Yorkshire terrier) e que o número de animais é menor em comparação com o de Schober e Baade (N= 37 contra N= 118).

No estudo de Schober e Baade, foi realizada uma análise ROC (*Receiver Operating Characteristic*), com a qual foram obtidos os *cut-off* para uma sensibilidade e especificidade ótima das medidas TA e TA:TE, os quais foram utilizados acima para comparar com as médias do presente estudo. De modo a comprovar também a validade destas medidas em Yorkshire terrier, o mesmo procedimento foi efetuado (gráficos nº 1 e 2).

Gráfico nº 2 - Curva de ROC de TA.

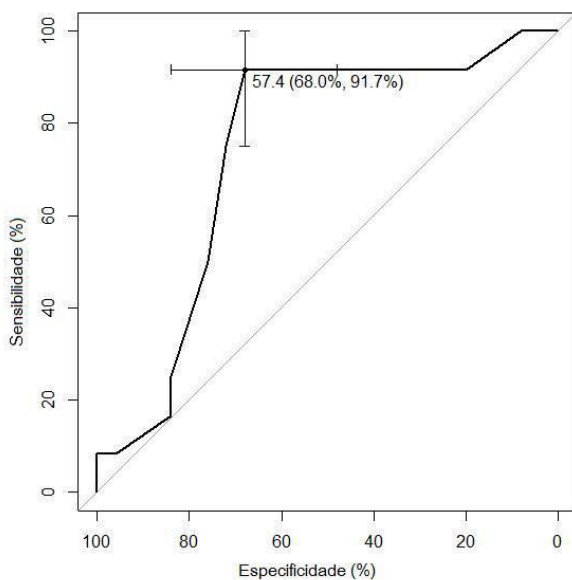
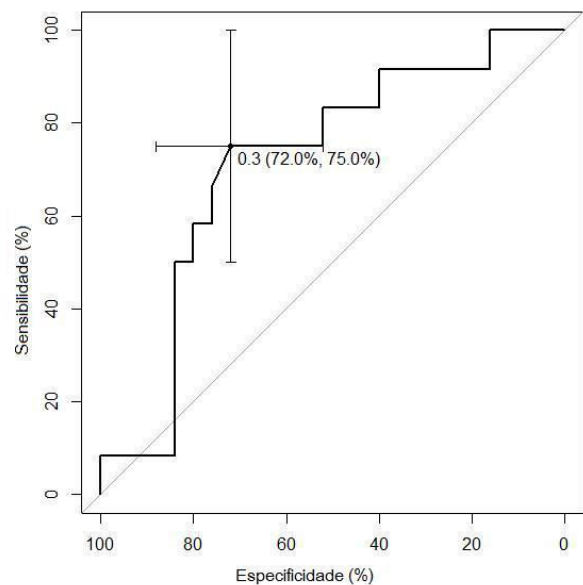


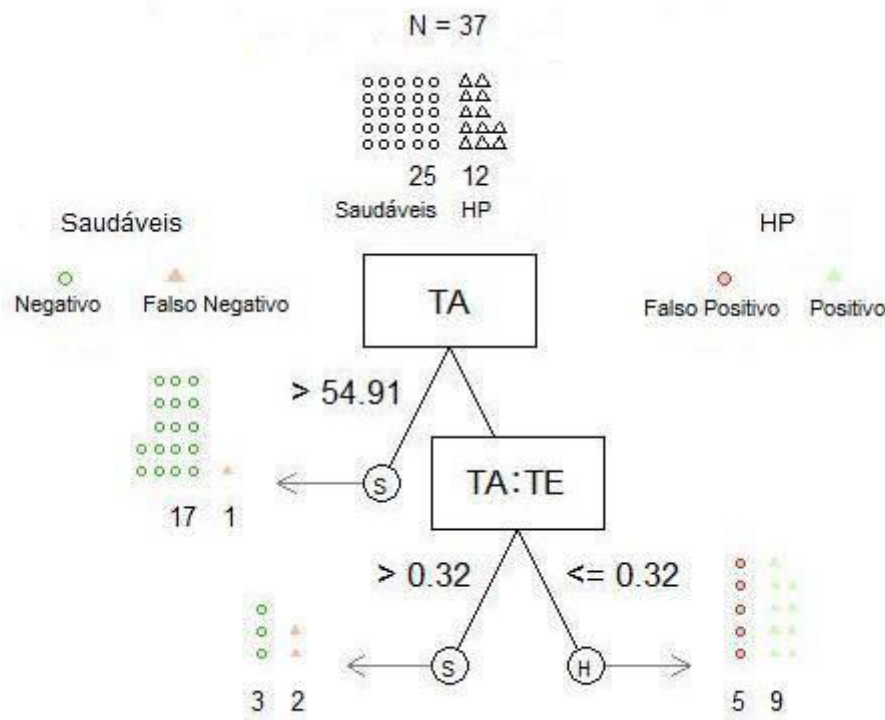
Gráfico nº 1 - Curva de ROC de TA:TE.



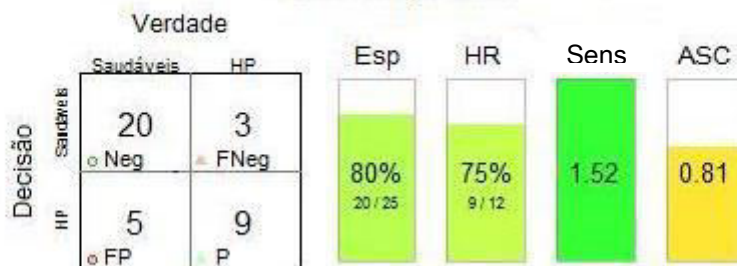
Para o TA, o valor determinado foi $\leq 57,4$ m/s, com sensibilidade de 68% e especificidade de 91,7%, e para o rácio TA:TE foi $\leq 0,3$, com sensibilidade de 72% e especificidade de 75%. Estes resultados são semelhantes aos do estudo de Schober e Baade e possivelmente uma análise a ter em conta durante o diagnóstico por ecografia.

Se tivermos em conta as medidas como conjunto para confirmar ou não HP, pode-se recorrer a uma árvore de decisão, actualmente utilizada para diagnóstico rápido de uma afeção, pela confirmação ou não de variáveis numa cadeia. Neste estudo, recorreu-se a uma árvore de decisão *Fast and Frugal*, um processo rápido e que usa apenas algumas variáveis (1 a 5), ignorando o resto da informação.

Gráfico nº 3 - Árvore de decisão Fast and Frugal com as variáveis TA e TA:TE.



Desempenho

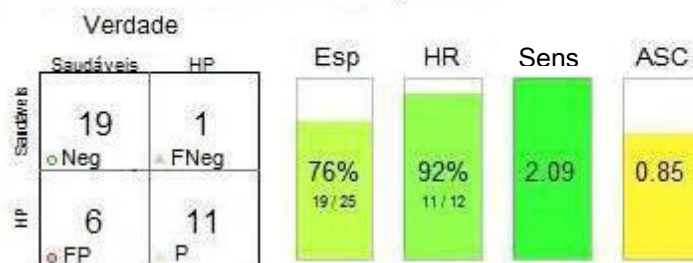
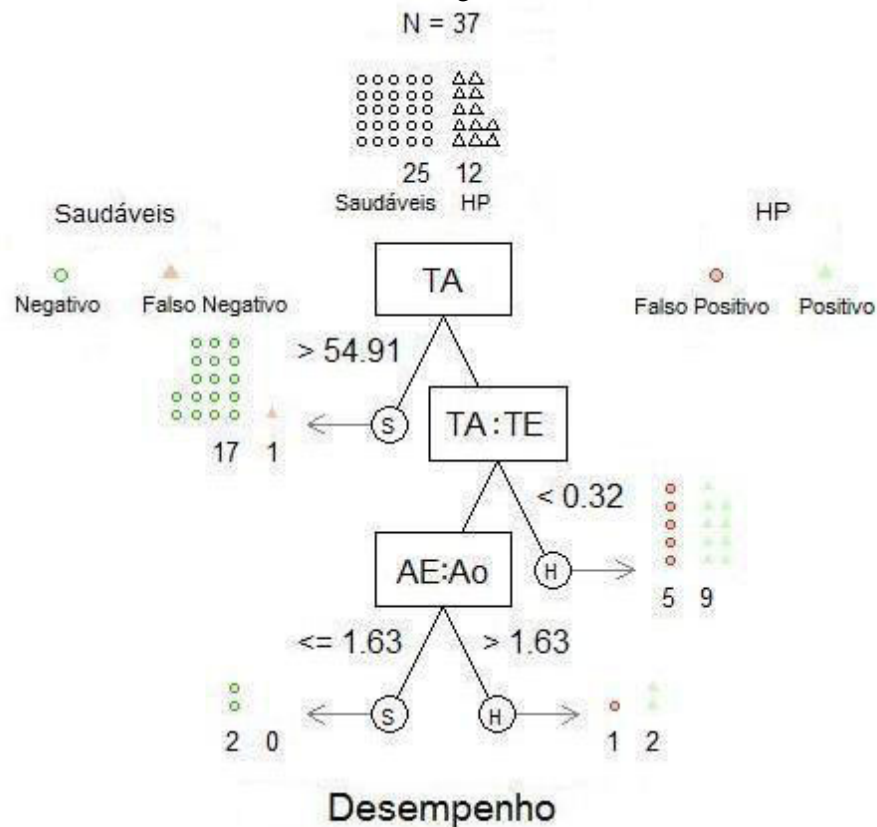


N - Número de indivíduos
 HP - Hipertensão pulmonar
 TA - Tempo de aceleração da veia pulmonar
 TA:TE - Rácio de TA para tempo de ejeção da veia pulmonar
 Neg - Negativo

FNeg - Falso negativo
 P - Positivo
 FP - Falso positivo
 Esp - Especificidade
 Sens - Sensibilidade
 IS - Index de Sensibilidade
 ASC - Área Sob a Curva

Actualmente, a sua implementação está a ser estudada em medicina humana, sobretudo na seção de urgências. Com pouca informação e em pouco tempo, permite ao médico tomar decisões sensatas. Apesar da simplicidade e transparência da árvore de decisão *Fast and Frugal*, a sua precisão não é inferior a outras análises mais elaboradas, como outras árvores de decisão de classificação ou regressão (por exemplo *CART*) (Gigerenzer & Marewski, 2012, Bodemer et al., 2015). Para este estudo, é uma forma simples de conjugar estes dois testes, aumentando a sensibilidade e especificidade que separados apresentam. Foram formuladas duas árvores, ambas com as medidas TA e TA:TE, no entanto na segunda adicionou-se o rácio AE:Ao, ao verificar-se que melhorava o desempenho do teste (gráficos nº 3 e 4).

Gráfico nº 4 - Árvore de decisão Fast and Frugal com as variáveis TA, TA:TE e AE:Ao.



N - Número de indivíduos

HP - Hipertensão pulmonar

TA - Tempo de aceleração da veia pulmonar
TA:TE - Rácio de TA para tempo de ejeção da veia pulmonar

AE:Ao - Rácio do átrio esquerdo para a aorta

Neg - Negativo

FNeg - Falso negativo

P - Positivo

FP - Falso positivo

Esp - Especificidade

Sens - Sensibilidade

IS - Index de Sensibilidade

ASC - Área Sob a Curva

Na primeira árvore, o *cut-off* apresentado para TA é $\leq 54,91$ ms e para o rácio TA:TE é $\leq 0,32$. Comparando com os valores estabelecidos pela análise ROC, o limite do TA é inferior e o limite de TA:TE é superior. A sensibilidade do teste aumenta em relação às estabelecidas para TA e TA:TE, respectivamente de 68%/72% para 75%, e a especificidade do TA:TE aumenta de 75% para 80%. A especificidade do TA é 91,7%, sofrendo uma diminuição moderada.

A adição do rácio AE:Ao foi analisada pelo programa estatístico como uma mais-valia para a árvore de decisão. Apesar da especificidade descer para 76%, a sensibilidade aumenta para 92%, sendo que são identificados mais animais doentes, apesar de existirem mais falsos positivos.

Embora ambas as árvores não demonstrarem melhorias nas duas vertentes, sensibilidade e especificidade, em relação à TA, apresentam-se como um teste mais equilibrado e de maior confiança. A área sob a curva (ASC) pode ser utilizada como método de comparação entre testes e, como se pode verificar na tabela nº21, a árvore de decisão *Fast and Frugal* é o teste com mais área sob a curva, logo o de maior eficácia.

Tabela nº 21 - Comparação entre os testes estatísticos analisados.

	ROC TA	ROC TA:TE	FFT	FFT c/ AE:Ao
Sensibilidade	68%	72%	75%	92%
Especificidade	91,7%	75%	80%	76%
ASC	74,17%	71,5%	81%	85%

Velocidade de regurgitação da válvula tricúspide

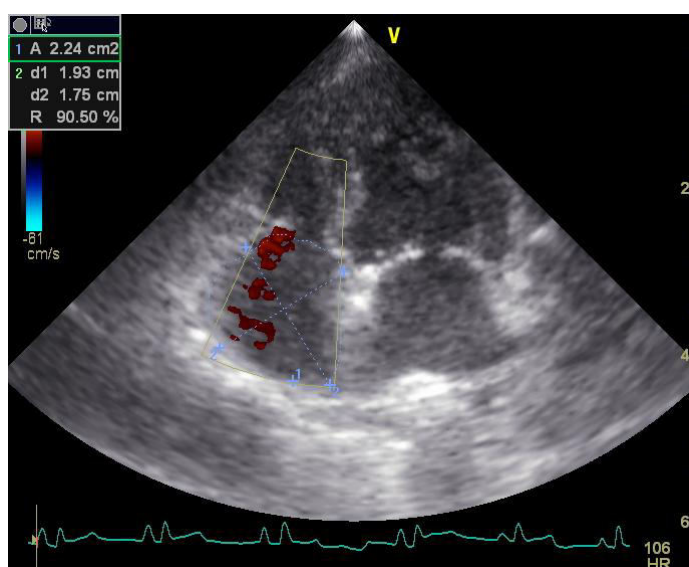
Este parâmetro apenas foi medido em cães com regurgitação da válvula tricúspide visível com Doppler de cor e com suspeita de HP. No grupo de teste, a média foi de 3,4 m/s e esteve acima do valor limite, 2,8 m/s, usado por Johnson et al., em 1999, apesar de terem sido incluídos pacientes entre 2,5 e 2,8 m/s. A velocidade máxima de RT mais rápida verificada foi de 5,34 m/s, sendo o gradiente de pressão correspondente 114,03 mmHg.

Dimensões do átrio direito

O grupo de teste não apresenta uma diferença significativa em relação ao grupo de controlo. No estudo de Soydan et al., 2015, em que também foram medidas a área, a área elíptica e o volume, estes foram comparados com a pressão atrial direita obtida por cateterização atrial direita. Apenas a área elíptica estava ligeiramente correlacionada positivamente com a pressão atrial direita por cateterização.

Nesta amostra, apenas foi analisado se os animais com HP apresentavam alterações importantes no átrio direito comparando com os do grupo de controlo (Figura nº19).

Figura nº 19 - Medição da área, altura e diâmetro do AD.



Clinicamente, o aumento do gradiente de pressão entre o ventrículo e átrio direitos leva à dilatação do AD, que é normalmente observável pelo médico veterinário na ecografia e avaliado de modo subjectivo. Teoricamente, a área e volume do AD deveriam ter um aumento significativo no grupo de teste. O tamanho da amostra e o facto de os animais do grupo teste estarem em diferentes fases de HP poderão ser a razão de a hipótese não se confirmar. Outras limitações que se observam neste estudo são derivadas do factor novidade do estudo de Soydan: como estudo pioneiro, poderá não ser a melhor imagem ecográfica para avaliar o tamanho do AD, até ser confirmada com outros estudos e, como parte dos exames foram obtidos anteriormente à publicação, nestes não foi obtida a imagem ideal.

Conclusões finais

A hipertensão pulmonar canina é uma doença pouco caracterizada no Yorkshire terrier. Não sendo uma das raças predispostas a uma das causas subjacentes de HP, como o Cavalier King Charles Spaniel (Thrusfield et al., 1985), não existem estudos sobre esta afeição dedicados especialmente a esta raça. Apesar do tamanho da amostra não ser representativo da raça, este estudo visa ser um passo para uma melhor compreensão da HP em Yorkshire terrier e uma possível base para futuros trabalhos.

Nas ecografias realizadas, a informação retirada comum aos dois grupos foi a referente à morfologia do ventrículo esquerdo, rácio AE:Ao, velocidade máxima da artéria pulmonar, assim como TA e TE, e dimensões do átrio direito. Os dados que apresentaram maior relevância foram a velocidade máxima da AP, que se encontrava diminuída em cães com HP, e o TA e rácio TA:TE, já estudados por Schober e Baade, em 2006, que também estavam diminuídos em cães com HP. Para um melhor diagnóstico e prognóstico de HP, a avaliação do perfil de AP em vez da velocidade máxima parece ser um melhor critério de avaliação na ecocardiografia. A inclusão de TA e TA:TE no diagnóstico, principalmente numa árvore de decisão *Fast and Frugal*, promete ser promissora na deteção de HP canina, apesar das limitações deste estudo, como o tamanho da amostra, os limites serem de valores dos pacientes e não valores contínuos (como no ROC) e da pouca investigação realizada da própria análise estatística.

O Tei index também é uma opção recomendável e não foi possível realizar neste estudo pois não foi medido o tempo de abertura da válvula pulmonar.

A velocidade de regurgitação da tricúspide apenas foi comum nos animais presentes no grupo de teste, apesar do fluxo de RT ter sido observável em alguns animais do grupo de controlo. Sendo a medida mais usada para diagnóstico de HP numa ecocardiografia, pode nem sempre ser indicativa da doença (Soydan et al., 2015). Neste estudo, não foi possível realizar cateterização cardíaca para confirmação ou não do diagnóstico de HP, pelas razões já explicitas na discussão. É importante usar outros parâmetros para fundamentar o diagnóstico, analisar a severidade da HP e estabelecer um prognóstico. O tratamento do animal depende de uma decisão bem construída e, apesar de ainda não existirem muitas opções em medicina veterinária, é possível melhorar consideravelmente a qualidade de vida do paciente canino.

Para que esta discussão tivesse um interesse clínico ainda maior, teria sido interessante investigar a causa primária da doença, recorrendo-se a necrópsia dos animais falecidos durante o ano em que o estudo decorreu. Este era um objectivo quando optámos por este

tema, infelizmente, não foi possível, uma vez que ou os donos não requisitaram o exame, não o autorizaram ou o colega que referenciou o caso não informou da morte do animal.

Sendo uma afeção detectável por ecocardiografia, técnica que hoje em dia é utilizada de forma corrente, a hipertensão pulmonar canina tem demonstrado, nos últimos anos, uma maior relevância em clínicas de pequenos animais. É um tema que carece de uma maior investigação das suas causas por raça e localização geográfica de forma a se conseguir obter um tratamento mais efectivo que diminua a significativa perda de qualidade de vida que os animais afetados por esta doença têm.

Bibliografia

- Abbott, J.A. (2008). Acquired valvular disease. In Tilley, L.P.; Smith Jr., F.W.K.; Oyama, M.A. e Sleeper, M.M. *Manual of canine and feline cardiology* (4th ed.)(110-138). Missouri: Saunders Elsevier.
- Alho, A.M.; Meireles, J.; Belo, S. e Madeira de Carvalho, L.M. (2014a). Dirofilariose canina e felina, uma parasitasse em evolução (I) - Etiologia, biologia e epidemiologia. *Clínica Animal*, 2, 20-25.
- Alho, A.M.; Meireles, J.; Belo, S. e Madeira de Carvalho, L.M. (2014b). Dirofilariose canina e felina, uma parasitasse em evolução (II) - Fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica. *Clínica Animal*, 3, 26-32.
- Atkins, C.; Bonagura, J.; Ettinger, S.; Fox, P.; Gordon, S.; Häggström, J.; Hamlin, R.; Keene, B.; Luis-Fuentes, V. e Stepien, R. (2009). Guidelines for the diagnosis and treatment of canine chronic valvular heart disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23, 1142-1150.
- Bach, J. F.; Rozanski, E.A.; MacGregor, J.; Betkowski, J.M. e Rush, J.E. (2006). Retrospective evaluation of sildenafil citrate as a therapy for pulmonary hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 1132-1135.
- Bahr, R. (2013). The heart and pulmonary vessels. In Thrall, D., *Textbook of veterinary diagnostic radiology* (6th ed) (585-607). Missouri: Elsevier Saunders.
- Bellumori, T.P.; Famula, T.R.; Bannasch, D.L.; Belanger, J.M. e Oberbauer, A.M. (2013). Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27,254 cases (1995–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(11), 1549-1555.
- Bodemer, N.; Hanoch, Y. e Katsikopoulos, K.V. (2014) Heuristics: foundations for a novel approach to medical decision making. *Internal and Emergency Medicine*, 10, 195-203.
- Bonagura, J.D. e Fuentes, V.L. (2015) Echocardiography. In Mattoon, J.S. & Nyland, T.G., *Small animal diagnostic ultrasound* (3rd ed.)(217-331). Missouri: Elsevier Saunders.
- Boon, J.; Wingfield, W. e Miller, C.(1983) Echocardiographic indices in the normal dog. *Veterinary Radiology*, 24-5, 214-221.
- Boon, J.A. (2011). *Veterinary Echocardiography* (2nd ed.). West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- Borgarelli, M.; Zini, E.; D'Agnolo, G.; Tarducci, A.; Santilli, R.A.; Chiavegato, D.; Tursi, M.; Prunotto, M. e Häggström, J. (2004). Comparison of primary mitral valve disease in German Shepherd dogs and in small breeds. *Journal of Veterinary Cardiology*, 6(2), 27-34.
- Brewer, B.P. & Rush, J.E. (2009). Cardiac catheterization. In Vaden, S.L.; Knoll, J.S.; Smith Jr., F.W.K. e Tilley, L.P., *Blackwell's five-minute veterinary consult: laboratory tests and diagnostic procedures canine & feline* (151-159). Iowa: Wiley-Blackwell.

- Brown, A.J.; Davison, E. e Sleeper, M.M. (2010). Clinical efficacy of sildenafil in treatment of pulmonary arterial hypertension in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 850-854.
- Burchell, R.K. e Schoeman, J. (2014). Advances in the understanding of the pathogenesis, progression and diagnosis of myxomatous mitral valve disease in dogs. *Journal of the South African Veterinary Association*, 85(1), 1-5.
- Carretón, E.; Morchón, R.; Simón, F.; Juste, M.C.; Méndez, J.C. e Montoya-Alonso, J.A. (2014). Cardiopulmonary and inflammatory biomarkers in the assessment of the severity of canine dirofilariosis. *Veterinary Parasitology*, 206, 43-47.
- Chaliki, H.P.; Hurrell, D.G.; Nishimura, R.A.; Reinke, R.A. e Appleton, C.P. (2002). Pulmonary venous pressure: relationship to pulmonary artery, pulmonary wedge, and left atrial pressure in normal, lightly sedated dogs. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 56, 432-438.
- Chetboul, V. (2015). Pulmonary arterial hypertension. In Chetboul, V.; Bussadori, C. e de Madron, E., *Clinical echocardiography of the dog and cat* (229-240). Missouri: Elsevier, Inc.
- Crook A et al. (2011). *Canine Inherited Disorders Database (CIDD): Yorkshire Terrier*. Acedido em Set. 24, 2015, em <http://ic.upei.ca/cidd/breed/yorkshire-terrier>.
- Escalda, J.T.L. (2014). *Comparação de dois métodos ecocardiográficos na deteção de hipertensão pulmonar em cães*. Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária - Universidade de Lisboa.
- Evans, H. E. e Lahunta, A. de (2013). *Miller's anatomy of the dog* (4th ed.). Missouri: Elsevier Saunders.
- Fox, P.R. (2012) Pathology of myxomatous mitral valve disease in the dog. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 103-126.
- Fox, P.R.; Oyama, M.A.; Hezzell, M.J.; Rush, J.E.; Nguyenba, T.P.; DeFrancesco, T.C.; Lehmkuhl, L.B.; Kellihan, H.B.; Bulmer, B.; Gordon, S.G.; Cunningham, S.M.; MacGregor, J.; Stepien, R.L.; Lefbom, B.; Adin, D. e Lamb, K. (2015). Relationship of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations to heart failure classification and cause of respiratory distress in dogs using a 2nd generation ELISA assay. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29, 171-179.
- Gigerenzer, G. e Marewski, J.N. (2012). Heuristic decision making in medicine. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 14-1, 77-89.
- Glaus, T.M.; Soldati, G.; Maurer, R. e Ehrensperger, F. (2004). Clinical and pathological characterisation of primary pulmonary hypertension in a dog. *Veterinary Record*, 154, 786-789.
- Hackner, S.G. (n.d.). Critical care monitoring: what, when and how? *Cornell University Veterinary Specialists*, Acedido em Set. 27, 2015, disponível em: <http://www.cuvs.org/pdf/article-critical-care-monitoring-tools.pdf>

- Haskins, S.; Pascoe, P.J.; Ilkiw, J.E.; Fudge, J.; Hopper, K. e Aldrich, J. (2005). Reference cardiopulmonary values in normal dogs. *Comparative medicine by the American Association for Laboratory Animal Science*, 55(2), 156-161.
- Hori, Y.; Uchide, T.; Saitoh, R.; Thoei, D.; Uchida, M.; Yoshioka, K.; Chikazawa, S. e Hoshi, F. (2012). Diagnostic utility of NT-proBNP and ANP in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *The Veterinary Journal*, 194, 215-221.
- Hori, Y.; Kondo, C.; Matsui, M.; Yamagishi, M.; Okano, S.; Chikazawa, S.; Kanai, K.; Hoshi, F. e Itoh, N. (2014). Effect of the phosphodiesterase type 5 inhibitor tadalafil on pulmonary hemodynamics in a canine model of pulmonary hypertension. *The Veterinary Journal*, 202(2), 334–339.
- Humbert, M.; Montani, D.; Evgenov, O.V. e Simonneau, G. (2013). Definition and classification of pulmonary hypertension. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 218, 3-29.
- Johnson, L.; Boon, J. e Orton, E.C. (1999). Clinical characteristics of 53 dogs with Doppler-derived evidence of pulmonary hypertension: 1992–1996. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13, 440-447.
- Kellihan, H.B. (2010). Pulmonary Hypertension and Pulmonary Thromboembolism. In Ettinger, S.J. e Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed). Missouri: Saunders Elsevier.
- Kellihan, H.B. & Stepien, R.L. (2010). Pulmonary hypertension in dogs: diagnosis and therapy. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40 (4), 623-641.
- Kellihan, H.B., MacKie, B.A. e Stepien, R.L. (2011). NT-proBNP, NT-proANP and cTnI concentrations in dogs with pre-capillary pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 13, 171-182.
- Kellihan, H.B. e Stepien, R.L. (2012). Pulmonary hypertension in canine degenerative mitral valve disease. *Journal of Veterinary Cardiology*, 14, 149-164.
- Kellum, H.B. e Stepien, R.L. (2007). Sildenafil citrate therapy in 22 dogs with pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1258-1264.
- Kim, H.; Marsh, J.J.; Konopka, R.G.; Pedersen, C.A.; Chiles, P.G.; Morris, T.A. e Channick, R.N. (2000). Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 15, 640-648.
- Klabunde, R.E. (2012). *Cardiovascular Physiology Concepts* (2nd ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Martin, M.W.S.; Johnson, J.S.; Strehlau, G. e King, J.N. (2010). Canine dilated cardiomyopathy: a retrospective study of prognostic findings in 367 clinical cases. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 428-436.
- Mattoon, J.S. & Nyland, T.G. (2015) Fundamentals of Diagnostic Ultrasound. In Mattoon, J.S. & Nyland, T.G., *Small animal diagnostic ultrasound* (3rd ed.)(217-331). Missouri: Elsevier Saunders.

- Merkus, D.; Beer, V.J. de; Houweling, B. e Duncker, D.J. (2008) Control of pulmonary vascular tone during exercise in health and pulmonary hypertension. *Pharmacology & Therapeutics*, 119, 242-263.
- Mescher, A. L. (2013) *Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas* (13th ed.). Nova Iorque: McGraw-Hill Education.
- Meurs, K.M. (2010) Myocardial disease: canine. In Ettinger, S.J. e Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed). Missouri: Saunders Elsevier.
- O'Grady M, Bonagura J., Powers J. e Hering, D. (1986). Quantitative cross-sectional echocardiography in the normal dog. *Veterinary Radiology*, 27, 34–49.
- Ohad, D.G.; Lenchner, I; Bdolah-Abram, T. e Segev, G. (2013). A loud right-apical systolic murmur is associated with the diagnosis of secondary pulmonary arterial hypertension: Retrospective analysis of data from 201 consecutive client-owned dogs (2006–2007). *The Veterinary Journal*, 198, 690-695.
- Olsen, L.H.; Häggström, J. e Petersen, H.D. (2010) Acquired valvular heart disease. In Ettinger, S.J. e Feldman, E.C. *Textbook of veterinary internal medicine* (7th ed). Missouri: Saunders Elsevier.
- Oyama, M.A. (2008). Canine cardiomyopathy. In Tilley, L.P.; Smith Jr., F.W.K.; Oyama, M.A. e Sleeper, M.M. *Manual of canine and feline cardiology* (4th ed.)(139-150). Missouri: Saunders Elsevier.
- Paradies, P.; Spagnolo, P.P.; Amato, M.E.; Pulpito, D. e Sasanelli, M. (2014). Doppler echocardiographic evidence of pulmonar hypertension in dogs: a retrospective clinical investigation. *Veterinary Research Communications*, 38, 63-71.
- Pyle, R.L.; Abbott, J. e MacLean, H. (2004). Pulmonary hypertension and cardiovascular sequelae in 54 dogs. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 2(2), 99-109.
- Rhodes, C.J.; Wharton, J. e Wilkins, M.R. (2013). Pulmonary hypertension: biomarkers. In Humbert, M.; Evgenov, O.V.e Stasch, J.-P., *Pharmacotherapy of Pulmonary Hypertension* (77-103). Wuppertal: Springer.
- Rich, J.D. e Rich, S. (2014). Clinical diagnosis of pulmonary hypertension. *Circulation*, 130, 1820-1830.
- Robinson, N.E. (2013). Respiratory function. In Klein, B. G. *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (5th ed.) (495-542). Missouri: Elsevier Saunders.
- Russel, N.J.; Irwin, P.J.; Hopper, B.J.; Olivry, T. e Nicholls, P.K. (2008). Acute necrotising pulmonary vasculitis and pulmonary hypertension in a juvenile dog. *Journal of Small Animal Practice*, 49, 349-355.
- Schober, K.E. e Baade, H. (2006). Doppler echocardiographic prediction of pulmonary hypertension in West Highland White Terriers with chronic pulmonary disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20, 912-920.

- Schrope, D.P. (2011). Hypertension, pulmonary. In Tilley, L.P. e Smith, F.W.K., *Blackwell's five-minute veterinary consult: canine and feline* (5th ed). West Sussex: John Wiley & Sons, Inc.
- Serres, F.; Nicolle, A.P.; Tissier, R.; Gouni, V.; Pouchelon, J.-L. e Chetboul, V. (2006a). Efficacy of oral tadalafil, a new long-acting phosphodiesterase-5 inhibitor, for the short-term treatment of pulmonary arterial hypertension in a dog. *Journal of Veterinary Medicine*, 53, 129-133.
- Serres, F.J.; Chetboul, V.; Tissier, R.; Sampedrano, C.C.; Gouni, V.; Nicolle, A.P. e Pouchelon, J.-L. (2006b). Doppler echocardiography-derived evidence of pulmonary arterial hypertension in dogs with degenerative mitral valve disease: 86 cases (2001–2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 11, 1772-1778.
- Serres, F.; Chetboul, V.; Gouni, V.; Tissier, R.; Sampedrano, C.C. e Pouchelon, J.-L. (2007). Diagnostic value of echo-doppler and tissue doppler imaging in dogs with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21, 1280-1289.
- Simonneau, G.; Galiè, N.; Rubin, L.J.; Langleben, D.; Seeger, W.; Domenighetti, G.; Gibbs, S.; Lebrec, D.; Speich, R.; Beghetti, M.; Rick, S. e Fishman, A. (2004). Clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43 (12), 5S-12S.
- Simonneau, G.; Robbins, I.M.; Beghetti, M.; Channick, R. N.; Delcroix, M.; Denton, C.P.; Elliott, C.G.; Gaine, S.P.; Gladwin, M.T.; Jing, Z.-C.; Krowka, M.J.; Langleben, D.; Nakanishi, N. e Souza, R. (2009). Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (1), S43–54.
- Sleeper, M.M.; Henthron, P.S.; Vijayasarathy, C.; Dambach, D.M.; Bowers, T.; Tijssens, P.; Armstrong, C.F. e Lankford, E.B. (2002). Dilated cardiomyopathy in juvenile Portuguese Water Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16, 52-62.
- Soydan, L.C.; Kellihan, H.B.; Bates, M.L.; Stepien, R.L.; Consigny, D.W.; Bellofiore, A.; Francois, C.J. e Chesler, N.C. (2015). Accuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in a canine model of pulmonary hypertension. *Journal of Veterinary Cardiology*, 17, 13-24.
- Steele, J.L. e Henik, R.A. (2004). Pulmonary Hypertension. In King, L.G. *Textbook of respiratory disease in dogs and cats* (498-504). Missouri: Saunders Elsevier.
- Stephenson, R.B. (2013). Cardiovascular physiology. In Klein, B. G. *Cunningham's textbook of veterinary physiology* (5th ed.) (158-262). Missouri: Elsevier Saunders.
- Stepien, R.L. (2009). Pulmonary arterial hypertension secondary to chronic left-sided cardiac dysfunction in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 34-43.
- Strickland, K.N. (2008) Congenital Heart Disease. In Tilley, L.P.; Smith Jr., F.W.K.; Oyama, M.A. e Sleeper, M.M. *Manual of canine and feline cardiology* (4th ed.)(215-239). Missouri: Saunders Elsevier.

- Thrusfield, M.V., Aitken, C.G.G. e Darke, P.G.G. (1985). Observations on breed and sex in relation to canine heart valve incompetence. *Journal of Small Animal Practice*, 26, 709-717.
- Traversa, D.; Cesare, A.D. e Conboy, G. (2010). Canine and feline cardiopulmonary parasitic nematodes in Europe: emerging and underestimated. *Parasites & Vectors*, 3, 62.
- Wess, G.; Schulze, A.; Butz, V.; Simak, J.; Killich, M.; Keller, L.J.M.; Maeurer, J. e Hartmann, K. (2010). Prevalence of dilated cardiomyopathy in Doberman Pinschers in various age groups. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24, 533-538.
- West, J.B.(2012) *Respiratory physiology: the essentials* (9th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Whitney, J.C. (1967). Cardiovascular pathology. *Journal of Small Animal Practice*, 8, 459-465.
- Whitney, J.C. (1974). Observations on the effect of age on the severity of heart valve lesions in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 15, 511-522.
- Williams, J.G. e Quinn, R. (2011) Canine pulmonary hypertension, Part 1: An in-depth review of its pathophysiology and classifications. *Veterinary Medicine*. Acedido em Jul.21, 2015, em: <http://veterinarymedicine.dvm360.com/canine-pulmonary-hypertension-part-1-depth-review-its-pathophysiology-and-classifications>
- Yuan, J.X.-J.; Garcia, J.G.N.; Hales, C.A.; Rich, S.; Archer, S.L. e West, J.B.(2011) *Textbook of Pulmonary Vascular Disease*. Nova Iorque: Springer Science+Business Media, LLC.
- Zabka, T.S.; Campbell, F.E. e Wilson, D.W. (2006). pulmonary arteriopathy and idiopathic pulmonary arterial hypertension in six dogs. *Veterinary Pathology*, 43, 510-522.

Anexo 1

Tabela nº 22 - Classificação de Dana Point

1. Hipertensão pulmonar arterial
 - 1.1 HPA idiopática
 - 1.2 HPA hereditário
 - 1.2.1 BMPR 2
 - 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
 - 1.2.3 Desconhecido
 - 1.3 Induzido por fármacos ou toxinas
 - 1.4 Associado com:
 - 1.4.1 Doença do tecido conjuntivo
 - 1.4.2 Infecção VIH
 - 1.4.3 Hipertensão portal
 - 1.4.4 Doenças cardíacas congénitas
 - 1.4.5 Esquistossomose
- 1' Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
- 1'' Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
2. Hipertensão pulmonar devido a doença cardíaca esquerda
 - 2.1 Disfunção ventricular esquerda sistólica
 - 2.2 Disfunção ventricular esquerda diastólica
 - 2.3 Doença valvular
 - 2.4 Cardiomiopatias congénitas e obstruções congénitas/adquiridas do fluxo de entrada/saída do coração esquerdo
3. Hipertensão pulmonar devido a doenças pulmonares e/ou hipóxia
 - 3.1 Doença pulmonar obstrutiva crónica
 - 3.2 Doença pulmonar intersticial
 - 3.3 Outras doenças pulmonares com padrão misto restritivo e obstrutivo
 - 3.4 Respiração desordenada no sono
 - 3.5 Distúrbios de hipoventilação alveolar
 - 3.6 Exposição crónica a elevada altitude
 - 3.7 Doenças de desenvolvimento pulmonar
4. Hipertensão tromboembólica pulmonar crónica
5. Hipertensão pulmonar com mecanismos multifatoriais indistintos
 - 5.1 Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica crónica, distúrbios mieloproliferativos, esplenectomia
 - 5.2 Distúrbios sistémicos: sarcoidose, histiocitose pulmonar, linfagioleiomiomatose
 - 5.3 Distúrbios metabólicos: doença de armazenamento de glicogénio, doença de Gaucher, distúrbios da tiroide
 - 5.4 Outros: obstrução tumoral, mediastinite fibrosante, insuficiência renal crónica, HP segmentar

Anexo 2

Tabela nº 23 - Peso e idade

Nome	Idade	Peso (Kg)
Baby	11	4,4
Benny	15	4
Bobbie	14	6,2
Chanel	12	4,7
Charlotte	14	2,7
Cucka	12	3
Dexter	5	3
Diana	3	2,1
Dinis	6	3,2
Dinky	16	4
Erica	12	3,5
Estrelinha	13	5,9
Filete	9	4
Jack	4	3,9
Joaninha	7	6
Joka Lopes	1	5
Junior	14	6
Kiko (1)	4	4,8
Kiko (2)	7	2,5
Leonardo	15	6,6
Linda	15	2,4
Luna	13	3,7
Matilde	12	5
Milu	14	3
Mimi	9	3,8
Mini	9	1,2
Mitu	12	3,4
Nicky	12	6,7
Nino	5	2
Nina	11	2,8
Pilu	15	2,5
Putchy	16	10,4
Rocky	12	3,9
Stitch	10	7,5
Teddy	8	3,2
Tobias	12	4
Tucha	11	5
Twinkle	14	2,3
Vito	9	3,8

Tabela nº 24 - Medidas no modo M do ventrículo esquerdo

Nome	SIVd (cm)	DIVEd (cm)	PPVEd (cm)	SIVs (cm)	DIVEs (cm)	PPVEs (cm)	VDF (ml)	VSF (ml)	FE (%)
Baby	0,55	2,13	0,51	0,86	1,08	0,9	14,87	2,54	82,94
Benny	0,75	2,11	0,72	1,07	1,01	1,24	14,62	2,13	85,43
Bobbie	0,52	3,79	0,52	0,84	1,65	1,16	61,6	7,76	87,41
Chanel	0,9	2,48	0,77	1,22	1,01	1,44	21,79	2,13	90,22
Charlotte	0,52	1,76	0,64	0,77	0,81	0,85	9,12	1,16	87,27
Cucka	0,53	1,7	0,64	0,92	0,63	1,05	8,44	0,57	93,25
Dexter	0,5	2,37	0,32	0,72	1,23	0,75	19,6	3,55	81,88
Diana	1,03	1,7	0,53	1,09	0,66	0,96	8,36	0,65	92,27
Dinis	0,56	1,85	0,56	0,86	0,79	0,99	10,37	1,07	89,64
Dinky	1,08	0,95	1,08	1,42	0,05	1,53	1,77	0	99,99
Erica	0,84	1,24	0,64	0,98	0,72	1,1	3,7	0,85	77,07
Estrelinha	0,9	0,97	1,01	1,03	0,94	0,8	1,89	1,74	70,90
Filete	0,6	2,18	0,44	0,71	1,08	0,77	15,84	2,54	83,98
Jack	0,6	1,95	0,5	0,85	1,33	0,71	11,91	4,43	62,84
Joaninha	0,74	2,56	0,85	1,1	1,32	1,06	23,7	4,3	81,86
Joka Lopes	0,57	2,19	0,62	1	1,44	0,82	15,95	5,45	65,85
Junior	0,63	3,13	0,61	0,92	1,89	0,99	38,77	11,03	71,56
Kiko (1)	0,62	2,37	0,62	1	1,31	1	19,46	4,26	78,12
Kiko (2)	0,68	2,03	0,63	0,81	1,31	0,9	13,15	4,2	68,03
Leonardo	0,77	2,45	0,54	1,06	1,31	0,99	21,3	4,2	80,27
Linda	0,32	2,07	0,32	0,58	1,03	0,59	13,96	2,22	84,07
Luna	0,88	1,73	0,57	1,31	0,78	1,03	8,82	1,04	88,23
Matilde	0,69	2,91	0,51	1,17	1,5	1	32,48	6,01	81,51
Milu	0,67	1,93	0,44	0,8	1,29	0,69	11,61	4,04	65,2
Mimi	0,46	2,34	0,54	1,21	0,51	1,31	18,94	0,33	98,27
Mini	0,39	1,58	0,4	0,53	0,95	0,5	6,96	1,8	74,13
Mitu	0,5	2,32	0,54	0,83	1,01	0,99	18,49	2,13	88,47
Nicky	0,91	2,06	0,72	1,03	1,2	1,2	13,68	3,33	75,66
Nico	0,38	2,05	0,23	0,63	1,17	0,54	13,52	3,14	76,75
Nina	0,68	1,27	0,63	0,96	0,74	0,88	3,91	0,9	76,92
Pilu	0,95	1,31	0,62	1,36	0,36	0,93	4,26	0,12	97,22
Putchy	1,05	1,41	1,08	1,45	0,18	1,64	5,12	0,02	99,69
Rocky	0,61	2,18	0,5	0,74	0,99	1,06	15,89	2,01	87,38
Stich	0,61	3,57	0,64	1,38	1,32	1,48	53,32	4,31	91,91
Teddy	0,68	2,25	0,56	0,81	1,26	0,89	17,16	3,83	77,69
Tobias	0,52	2,03	0,47	0,72	1,06	0,83	13,15	2,4	81,77
Tucha	0,77	2,21	0,62	0,87	1,23	1,03	16,43	3,63	77,94
Twinkle	0,69	1,32	0,68	0,98	0,63	0,88	4,31	0,57	86,76
Vito	0,63	2,12	0,56	0,79	1,19	0,7	14,68	3,31	77,47

Tabela nº 25 - Rácio AE:Ao e frequência cardíaca

Nome	FC	AE:Ao
Baby	112	1,71
Benny	119	1,57
Bobbie	89	1,87
Chanel	145	1,62
Charlotte	125	1,3
Cucka	120	1,48
Dexter	67	1,32
Diana	145	1,19
Dinis	174	1,3
Dinky	147	1,62
Erica	174	1,69
Estrelinha	143	1,11
Filete	129	1,13
Jack	185	1,58
Joaninha	141	2,25
Joka Lopes	138	1,46
Junior	108	2,51
Kiko (1)	129	1,58
Kiko (2)	68	1,66
Leonardo	80	1,42
Linda	169	1,93
Luna	100	1,38
Matilde	119	2,01
Milu	96	1,94
Mimi	172	1,81
Mini	207	1,45
Mitu	128	1,58
Nicky	98	1,37
Nico	137	1,74
Nina	150	1,17
Pilu	135	1,05
Putchy	148	0,94
Rocky	112	1,09
Stich	167	1,8
Teddy	110	1,61
Tobias	150	1,59
Tucha	107	1,45
Twinkle	150	1,67
Vito	98	1,42

Tabela nº 26 - Medidas no modo Doppler das válvulas mitral e aórtica

Nome	Vel E VM (m/s)	T.desac. VM (ms)	Vel. A VM (m/s)	E:A VM	Vmax VM (m/s)	Grad. max VM (mmHg)	Vmax RM (m/s)	Grad. max RM (mmHg)	Vmax VA (m/s)	Grad. max VA (mmHg)
Baby	NA	NA	NA	NA	0,69	1,91	NA	NA	1,23	6,08
Benny	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Bobbie	1,35	101,86	1,11	1,22	1,39	7,74	5,28	111,63	1,2	5,72
Chanel	0,59	143,17	0,85	0,69	0,83	2,77	NA	NA	1,7	11,54
Charlotte	0,36	84,13	0,71	0,51	NA	NA	NA	NA	0,75	2,25
Cucka	0,56	149,2	0,73	0,76	NA	NA	NA	NA	1,36	7,46
Dexter	0,81	176,39	0,57	1,42	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Diana	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dinis	0,44	104,08	0,55	0,79	NA	NA	4,96	98,5	1,34	7,18
Dinky	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Erica	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4,88	95,08	NA	NA
Estrelinha	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Filete	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Jack	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Joaninha	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Joka Lopes	0,77	71,94	0,56	1,38	NA	NA	NA	NA	1,4	7,87
Junior	1,15	12,86	0,9	1,28	NA	NA	5,76	132,7	NA	NA
Kiko (1)	0,71	91,05	0,44	1,61	NA	NA	NA	NA	1,28	6,64
Kiko (2)	0,72	113,81	0,53	1,36	NA	NA	NA	NA	1,23	6,08
Leonardo	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5,03	101,06	NA	NA
Linda	0,62	92,62	0,97	0,64	NA	NA	5,91	139,59	1,57	9,9
Luna	0,57	128,36	0,74	0,76	NA	NA	5,57	124,13	1,17	5,5
Matilde	1,2	85,71	1,14	1,05	NA	NA	5,34	114,05	1,17	5,51
Milu	0,47	89,97	0,56	0,84	NA	NA	5,03	NA	0,77	2,39
Mimi	0,69	92,45	0,75	0,92	NA	NA	NA	NA	1,85	13,73
Mini	0,63	43,68	0,94	0,66	NA	NA	NA	NA	0,98	3,86
Mitu	1,12	113,04	1,11	1,01	NA	NA	0,77	3,35	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nicky	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nico	0,52	87,32	0,35	1,46	NA	NA	NA	NA	1,2	5,73
Nina	0,48	111,28	0,6	0,8	NA	NA	NA	NA	1,04	4,33
Pilu	0,52	107,2	0,89	0,58	NA	NA	NA	NA	0,95	3,61
Putchy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Rocky	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stich	1,46	111,58	0,95	1,54	NA	NA	NA	NA	1,29	6,61
Teddy	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tobias	0,56	106,02	0,69	0,8	NA	NA	NA	NA	1,18	5,54
Tucha	0,67	76,06	0,68	0,98	NA	NA	NA	NA	1,42	8,11
Twinkle	0,49	211,01	0,9	0,54	NA	NA	NA	NA	1,29	6,73
Vito	0,56	103,67	0,55	1,02	NA	NA	NA	NA	1,55	9,61

Tabela nº 27 - Medidas no modo Doppler das válvulas pulmonar e tricúspide

Nome	Vmax VP (m/s)	Grad. max VP (mmHg)	Vmax RP (m/s)	Grad. max RP (mmHg)	Vmax RT (m/s)	Grad. max RT (mmHg)	Vel. E VT (m/s)	T. desac. VT (ms)	Vel. A VT (m/s)	E:A VT
Baby	0,94	3,57	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Benny	0,86	2,97	NA	NA	2,31	21,41	NA	NA	NA	NA
Bobbie	0,76	2,29	NA	NA	2,75	30,21	NA	NA	NA	NA
Chanel	1,25	6,3	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Charlotte	0,75	2,26	NA	NA	2,76	30,44	NA	NA	NA	NA
Cucka	0,77	2,39	NA	NA	2,24	19,99	0,8	168,47	0,76	1,05
Dexter	0,92	3,41	NA	NA	NA	NA	0,46	123,89	0,47	0,98
Diana	1,07	4,59	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Dinis	0,96	3,72	NA	NA	2,23	19,86	0,56	176,62	0,38	1,47
Dinky	0,79	2,49	NA	NA	3,25	42,16	NA	NA	NA	NA
Erica	0,85	2,86	NA	NA	4,88	92,64	NA	NA	NA	NA
Estrelinha	0,77	2,37	NA	NA	5,34	114,03	NA	NA	NA	NA
Filete	1,06	4,49	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Jack	1,11	4,92	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Joaninha	1,09	4,76	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Joka Lopes	0,93	3,51	NA	NA	NA	NA	0,42	130,87	0,33	1,27
Junior	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kiko (1)	0,92	3,38	NA	NA	NA	NA	0,59	109,24	0,47	1,26
Kiko (2)	0,66	1,76	0,38	0,57	NA	NA	0,5	179,19	0,38	1,32
Leonardo	1,04	4,3	NA	NA	2,15	18,42	NA	NA	NA	NA
Linda	0,86	2,94	NA	NA	2,83	32,1	NA	NA	NA	NA
Luna	0,92	3,37	NA	NA	3,27	42,8	0,48	118,47	0,43	1,12
Matilde	0,98	3,87	NA	NA	NA	NA	0,56	158,84	0,56	1,00
Milu	0,58	1,32	NA	NA	2,94	34,66	NA	NA	NA	NA
Mimi	1,2	5,74	NA	NA	NA	NA	0,67	131,69	0,65	1,03
Mini	1,04	4,31	NA	NA	NA	NA	0,59	43,05	0,75	0,79
Mitu	1,01	4,08	NA	NA	0,58	2,19	NA	NA	NA	NA
Nicky	1,06	4,49	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nico	0,98	3,84	NA	NA	NA	NA	0,51	74,64	0,28	1,82
Nina	1,32	6,93	NA	NA	0,94	3,5	0,43	145,72	0,68	0,63
Pilu	1,2	5,73	NA	NA	2,88	33,79	NA	NA	NA	NA
Putchy	1,01	4,06	NA	NA	2,03	16,49	NA	NA	NA	NA
Rocky	0,97	3,77	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Stich	0,85	2,9	NA	NA	2,51	25,15	0,62	59,12	0,36	1,72
Teddy	1,26	6,32	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Tobias	0,86	2,98	NA	NA	NA	NA	0,67	143,36	0,37	1,81
Tucha	0,85	2,94	0,41	0,66	2,71	29,35	0,41	144,44	0,54	0,76
Twinkle	0,84	2,82	NA	NA	4,39	77,16	NA	NA	NA	NA
Vito	0,74	2,16	NA	NA	NA	NA	0,49	135,19	0,61	0,80

Tabela nº 28 - Medidas de área e volume do átrio direito

Nome	Área (cm)	Diâmetro (cm)	Altura (cm)	Área Elíptica (cm)	Volume (ml)
Baby	1,73	1,82	1,42	2,03	1,92
Benny	2,35	1,88	1,6	2,36	2,52
Bobbie	3,07	2,22	1,94	3,38	4,37
Chanel	2,73	2,15	1,65	2,79	3,06
Charlotte	2,24	1,93	1,75	2,65	3,09
Cucka	1,21	1,65	1	1,30	0,86
Dexter	1,47	1,53	1,32	1,59	1,40
Diana	1,57	1,64	1,25	1,61	1,34
Dinis	1,28	1,6	1,15	1,45	1,11
Dinky	1,65	1,67	1,32	1,73	1,52
Erica	3,28	2,27	2,11	3,76	5,29
Estrelinha	5,39	3,14	2,12	5,23	7,39
Filete	2,1	1,79	1,37	1,93	1,76
Jack	1,86	1,91	1,26	1,89	1,59
Joaninha	1,68	1,78	1,22	1,71	1,39
Joka Lopes	2,09	1,98	1,51	2,35	2,36
Junior	2,12	1,89	1,33	1,97	1,75
Kiko (1)	1,96	1,85	1,5	2,18	2,18
Kiko (2)	2,37	2,02	1,54	2,44	2,51
Leonardo	3,48	2,79	1,46	3,20	3,11
Linda	1,31	1,62	1	1,27	0,85
Luna	1,61	1,88	1,56	2,30	2,40
Matilde	2,61	2,47	1,54	2,99	3,07
Milu	2,04	2,18	1,13	1,93	1,46
Mimi	1,52	1,56	1,4	1,72	1,60
Mini	0,86	1,17	0,93	0,85	0,53
Mitu	1,57	1,72	1,33	1,80	1,59
Nicky	2,81	2,56	1,54	3,10	3,18
Nico	1,81	1,81	1,32	1,88	1,65
Nina	1,47	1,66	1,26	1,64	1,38
Pilu	1,1	1,92	0,91	1,37	0,83
Putchy	2,23	1,92	1,45	2,19	2,11
Rocky	2,16	1,88	1,52	2,24	2,27
Stich	NA	NA	NA	NA	NA
Teddy	2,31	2,06	1,49	2,41	2,39
Tobias	1,69	1,7	1,38	1,84	1,70
Tucha	1,71	1,59	1,49	1,86	1,85
Twinkle	1,82	1,75	1,35	1,86	1,67
Vito	1,93	2,25	1,24	2,19	1,81

Tabela nº 29 - Tempos de aceleração e ejeção do fluxo de saída do ventrículo direito e TA/TE

Nome	TA (ms)	TE (ms)	TA:TE
Baby	49,92	159,73	0,31
Benny	59,9	214,64	0,28
Bobbie	44,93	124,64	0,36
Chanel	59,9	139,77	0,43
Charlotte	24,96	214,64	0,12
Cucka	59,9	194,68	0,31
Dexter	54,91	159,73	0,34
Diana	89,65	149,75	0,60
Dinis	84,86	179,7	0,47
Dinky	84,86	184,69	0,46
Erica	44,93	144,76	0,31
Estrelinha	49,92	164,73	0,30
Filete	59,9	184,69	0,32
Jack	84,86	169,72	0,50
Joaninha	64,89	194,68	0,33
Joka Lopes	34,94	189,68	0,18
Junior	49,92	139,77	0,36
Kiko (1)	69,88	184,69	0,38
Kiko (2)	84,86	214,64	0,40
Leonardo	87,35	229,62	0,38
Linda	49,92	159,73	0,31
Luna	34,94	129,78	0,27
Matilde	54,91	164,73	0,33
Milu	54,91	219,63	0,25
Mimi	44,93	114,81	0,39
Mini	34,94	84,86	0,41
Mitu	34,94	169,72	0,21
Nicky	59,9	159,73	0,38
Nico	64,89	204,66	0,32
Nina	29,95	149,75	0,20
Pilu	54,91	199,67	0,28
Putchy	79,87	169,72	0,47
Rocky	79,87	174,71	0,46
Stich	49,92	129,78	0,38
Teddy	44,93	219,63	0,20
Tobias	69,88	174,71	0,40
Tucha	39,93	184,69	0,22
Twinkle	44,93	199,67	0,23
Vito	69,88	209,65	0,33

Anexo 3

Gráfico nº 5 - Caixa de bigodes de SIVd.

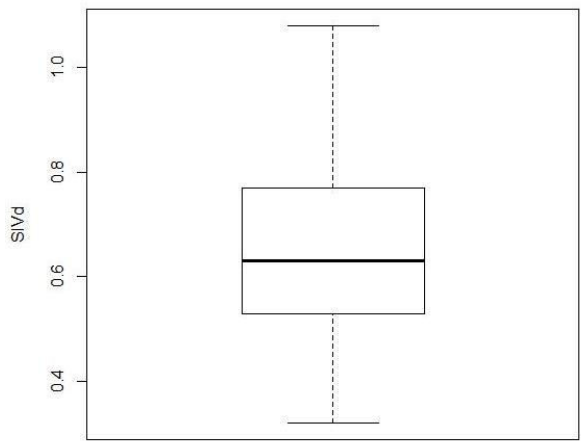


Gráfico nº 6 - Caixa de bigodes de SIVs.

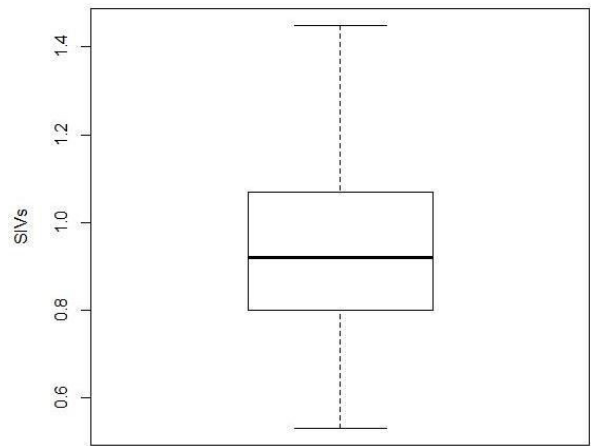


Gráfico nº 7 - Caixa de bigodes de DIVEd.

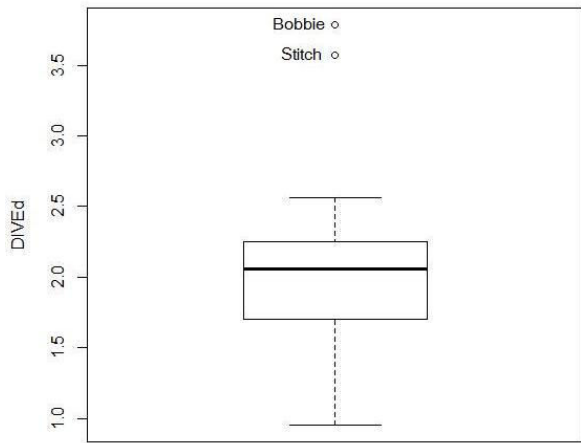


Gráfico nº 8 - Caixa de bigodes de DIVEs.

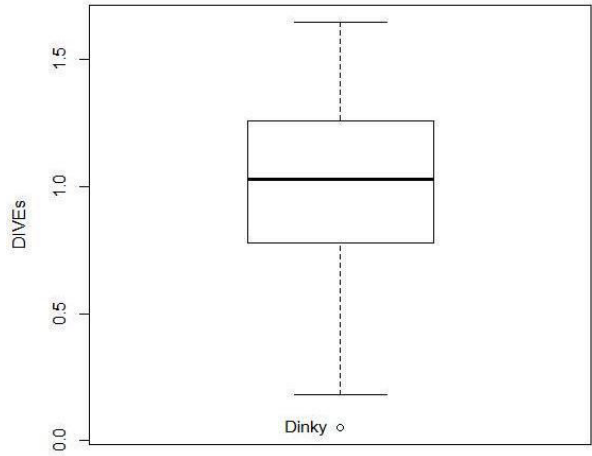


Gráfico nº 9 - Caixa de bigodes de PPVEd.

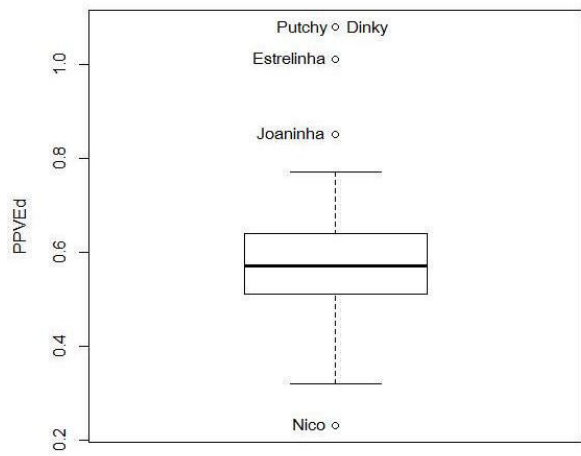


Gráfico nº 10 - Caixa de bigodes de PPVEs.

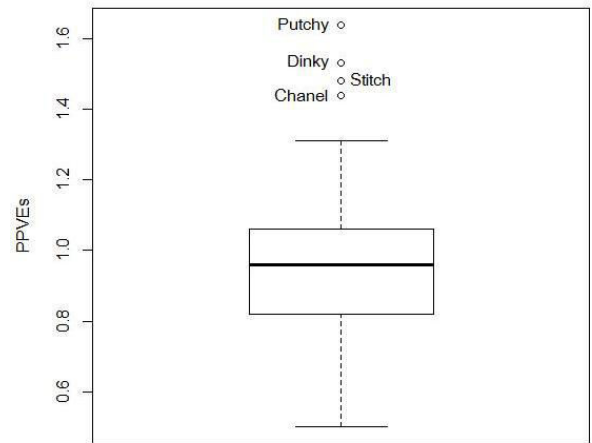


Gráfico nº 11 - Caixa de bigodes de VDF.

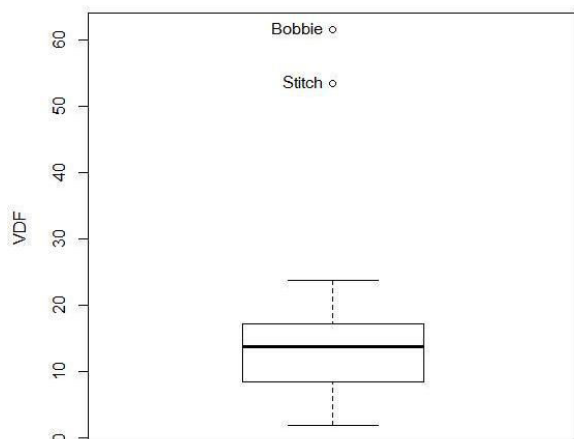


Gráfico nº 12 - Caixa de bigodes de VSF.

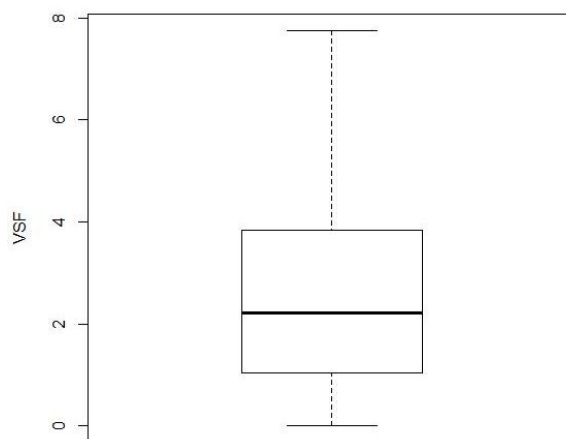


Gráfico nº 13 - Caixa de bigodes de FE.

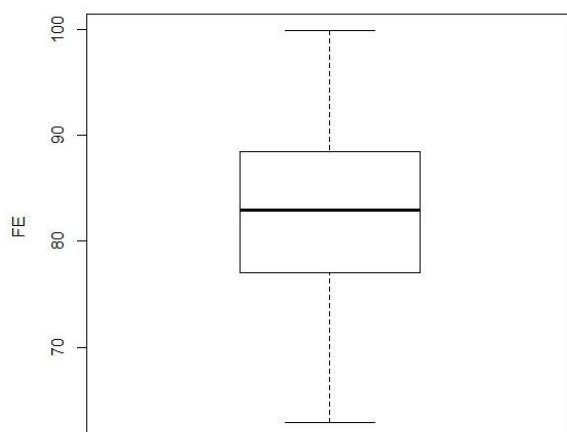


Gráfico nº 14 - Caixa de bigodes de FC.

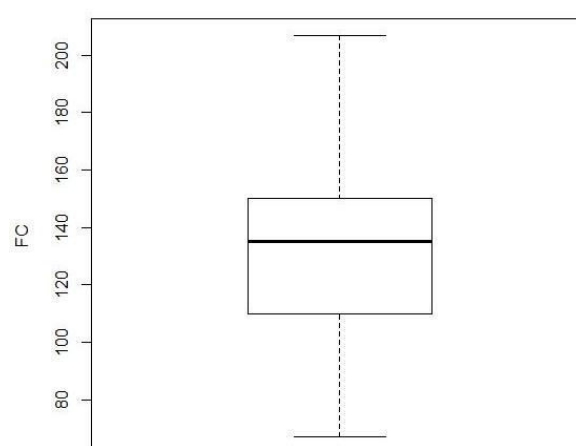


Gráfico nº 15 - Caixa de bigodes de AE:Ao.

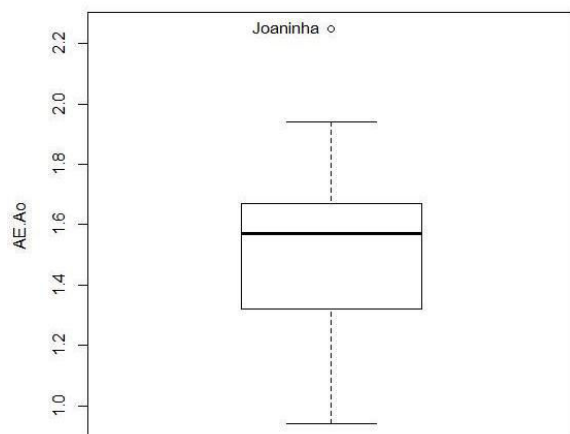


Gráfico nº 16 - Caixa de bigodes de Vmax RT.

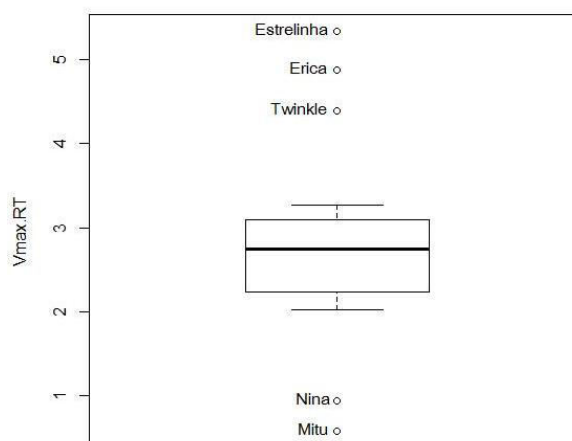


Gráfico nº 17 - Caixa de bigodes de Grad.max RT.

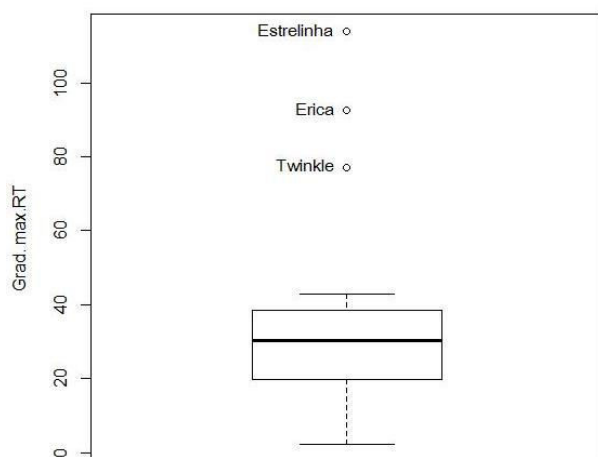


Gráfico nº 18 - Caixa de bigodes de Vmax VP.

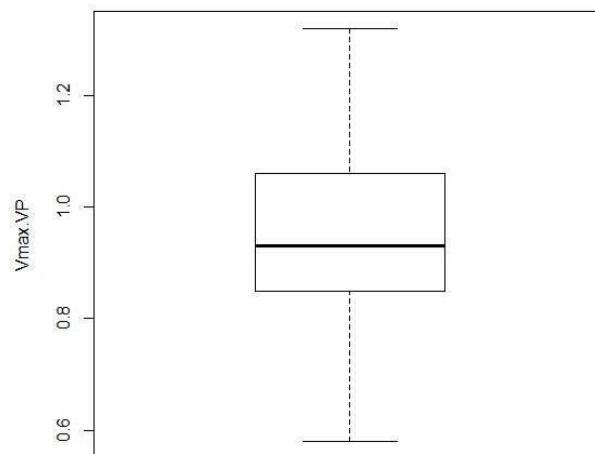


Gráfico nº 19 - Caixa de bigodes de Grad.max VP.

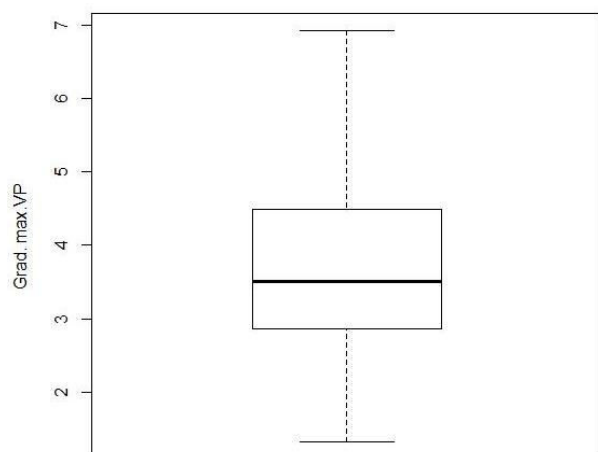


Gráfico nº 20 - Caixa de bigodes de TA.

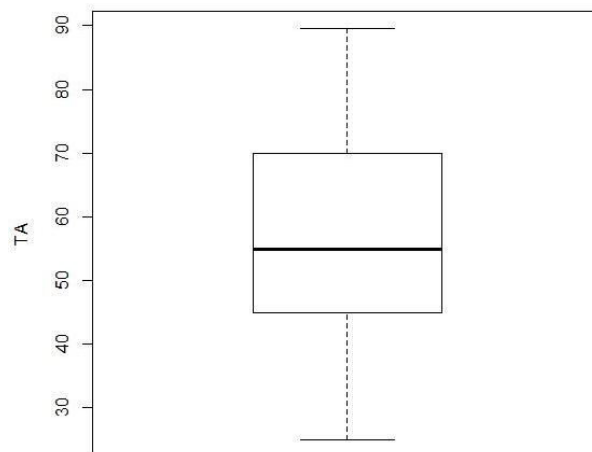


Gráfico nº 21 - Caixa de bigodes de TE.

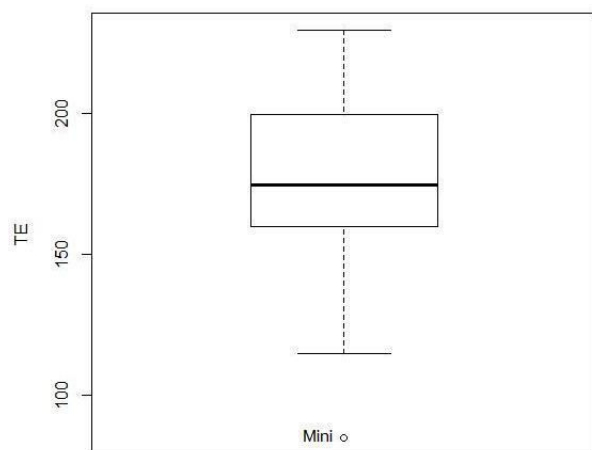


Gráfico nº 22 - Caixa de bigodes de TA:TE.

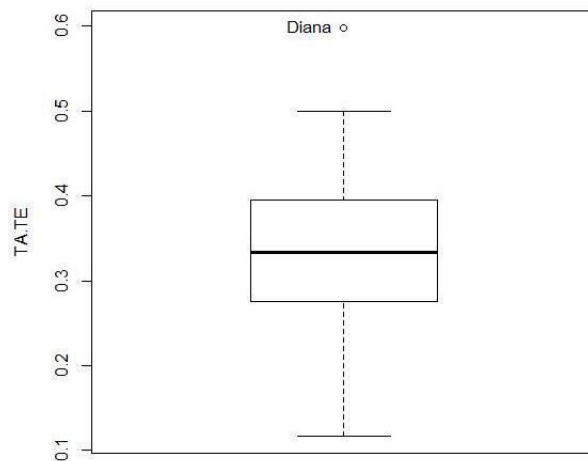


Gráfico nº 24 - Caixa de bigodes de diâmetro do AD.

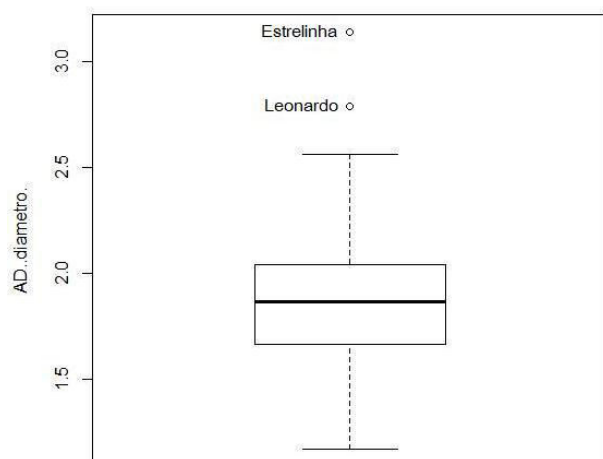


Gráfico nº 23 - Caixa de bigodes de altura do AD.

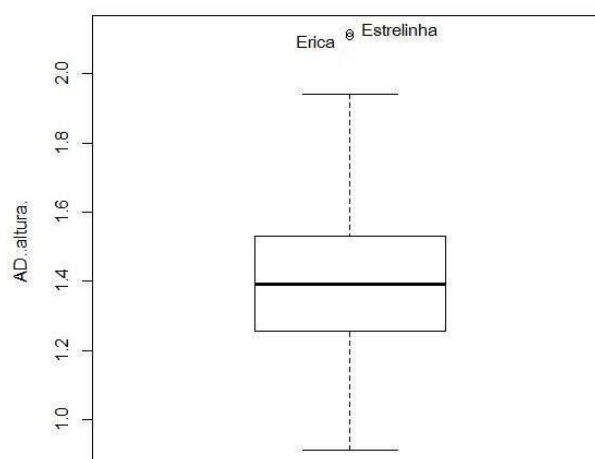


Gráfico nº 25 - Caixa de bigodes de área do AD.

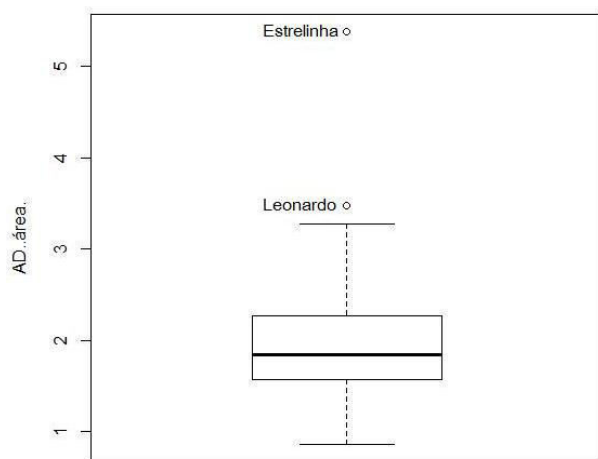


Gráfico nº 26 - Caixa de bigodes de área elíptica do AD

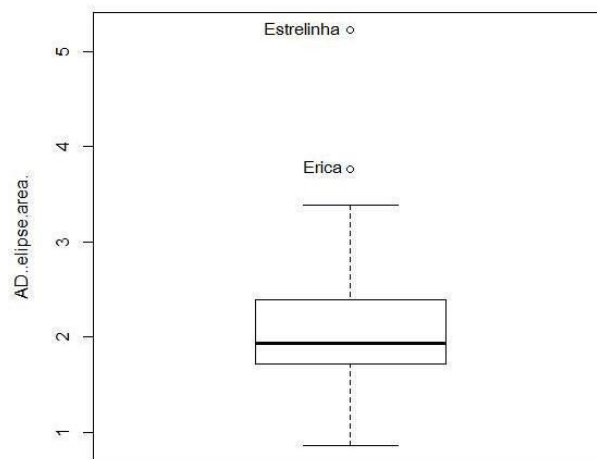


Gráfico nº 27 - Caixa de bigodes de volume do AD.

